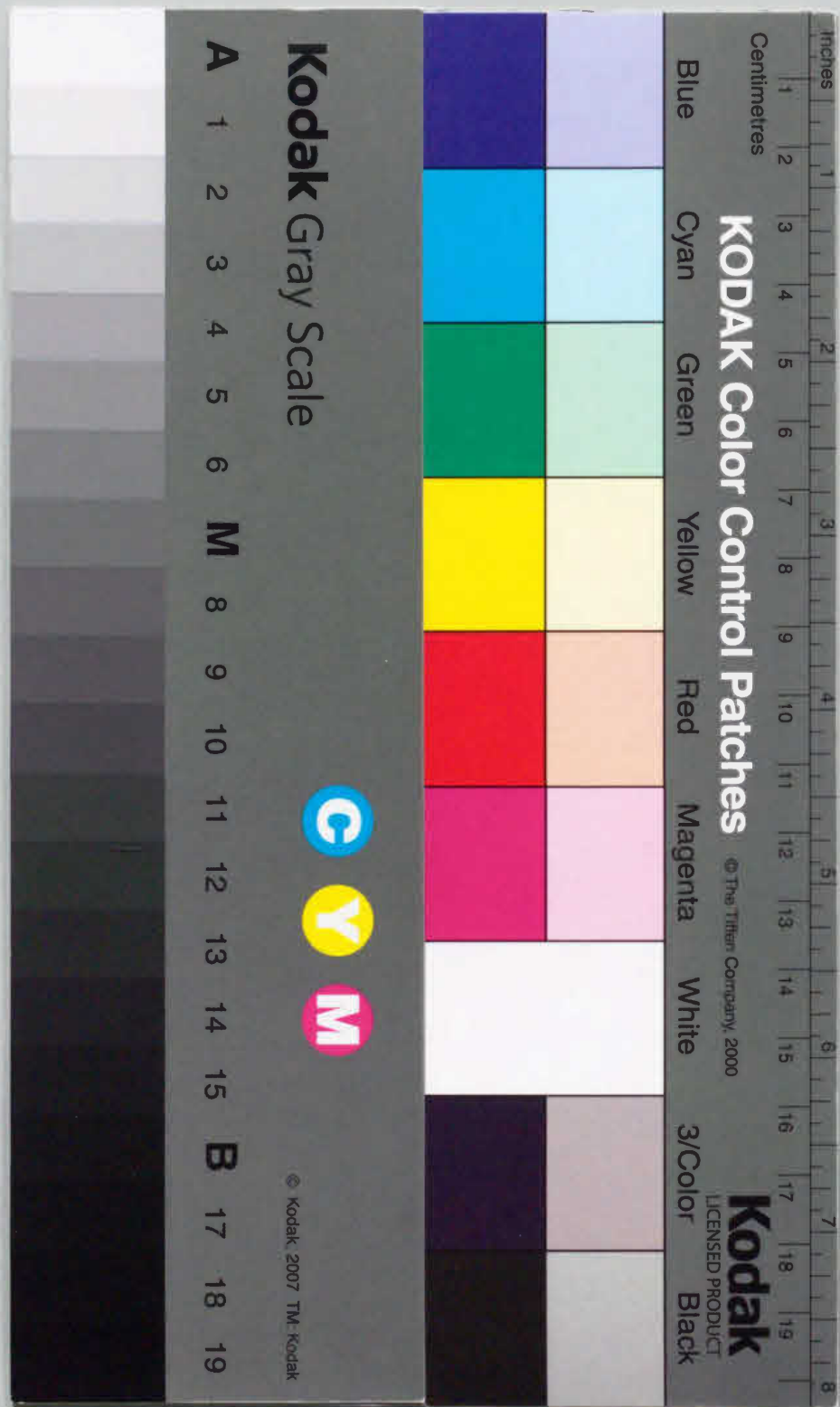
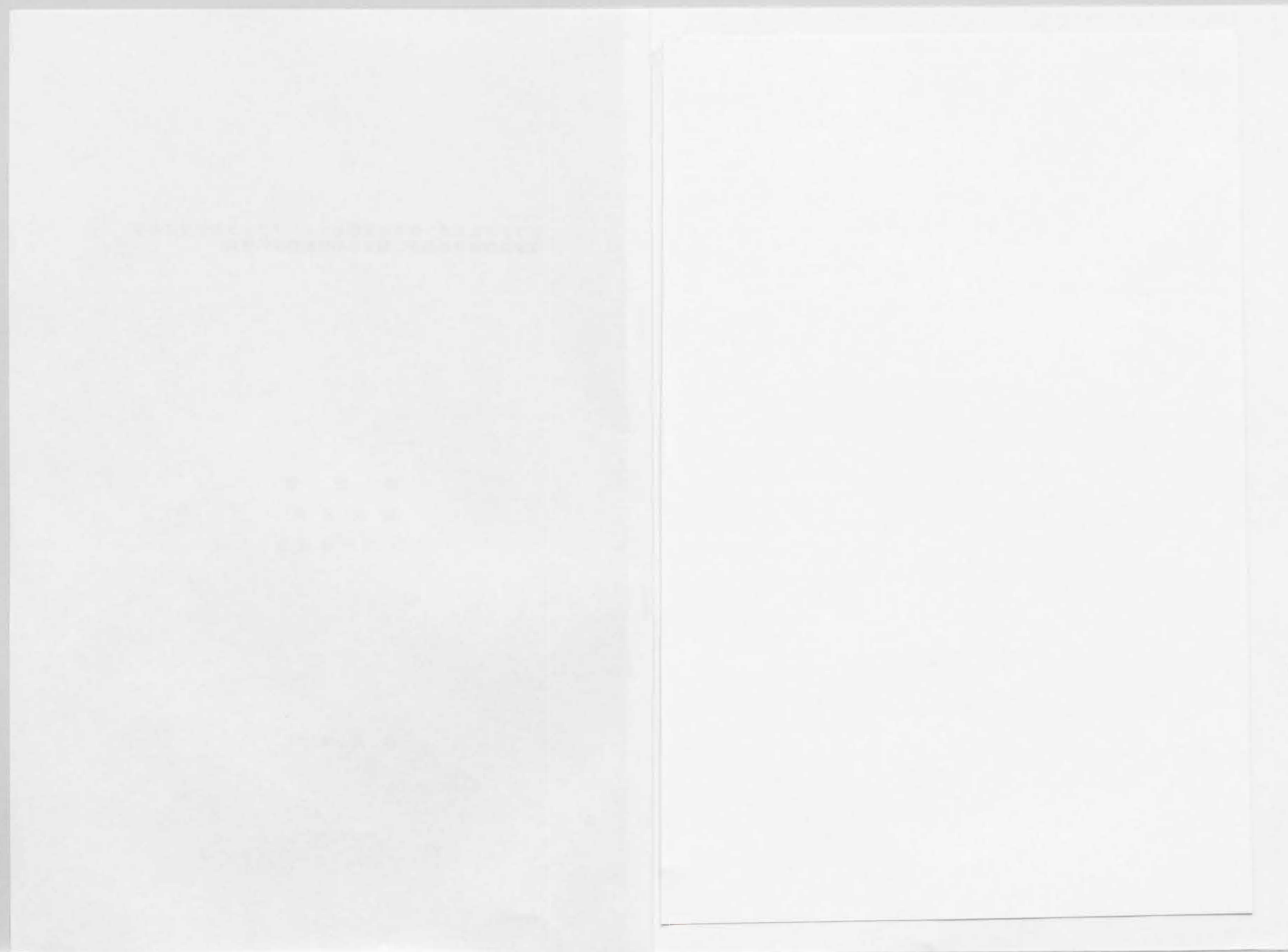


ピリドンカルボン酸系抗菌剤とフェンブフェンの併用による
痙攣発作誘発の機序に関する薬物動態学的研究

履 歴 書
論 文 目 録
論 文 内 容 要 旨

直 良 浩 司





論文目録

報告 番号	甲薬 乙薬修	第 1190 号	氏名	直良浩司
学位論文題目		ピリドンカルボン酸系抗菌剤とフェンブフェンの併用による 痙攣発作誘発の機序に関する薬物動態学研究		
公刊論文				
1) Absence of pharmacokinetic interaction between ofloxacin and fenbufen in rats. Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto. J. Pharm. Pharmacol. 41: 717-719, 1989.				
2) A minor possibility of pharmacokinetic interaction between norfloxacin and fenbufen in rats. Y. Katagiri, N. Ichikawa, K. Naora, M. Hayashibara, K. Iwamoto. Jpn. J. Hosp. Pharm. 15: 427-436, 1989.				
3) A minor possibility of pharmacokinetic interaction between enoxacin and fenbufen in rats. K. Naora, Y. Katagiri, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto. J. Pharmacobio-Dyn. 13: 90-96, 1990.				
4) Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of ciprofloxacin, fenbufen and felbinac in rat plasma. K. Naora, Y. Katagiri, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto. J. Chromatogr. 530: 186-191, 1990.				
5) High-performance liquid chromatographic determination of ciprofloxacin in rat brain and cerebrospinal fluid. Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto. Chem. Pharm. Bull. 38: 2884-2886, 1990.				
6) A possible reduction in the renal clearance of ciprofloxacin by fenbufen in rats. K. Naora, Y. Katagiri, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto. J. Pharm. Pharmacol. 42: 704-707, 1990.				

論文目録

公刊参考論文

- 1) メコバラミン錠・カプセル剤の薬剤学的検討. 佐伯孝雄, 片桐義博, 平野栄作, 直良浩司. 基礎と臨床 16: 5597-5604, 1982.
- 2) Dissolution of mecobalamin from tablet and capsule forms. T. Saeki, Y. Katagiri, H. Hirano, K. Naora. Yakuzaigaku 44: 45-49, 1984.
- 3) Photostability of mecobalamin in tablet and capsule at the dispensing level. T. Saeki, Y. Katagiri, H. Hirano, K. Naora. Shimane J. Med. Sci. 8: 1-8, 1984.
- 4) ニフェジピン軟カプセル剤の薬剤学的検討. 平野栄作, 直良浩司, 片桐義博, 佐伯孝雄. 医学と薬学 13: 693-699, 1985.
- 5) ニフェジピン硬カプセル剤の薬剤学的検討. 直良浩司, 平野栄作, 片桐義博, 佐伯孝雄. 医学と薬学 14: 539-546, 1985.
- 6) 带状疱疹に対する インドメタシン・リファンピシンクリーム の臨床応用. 山崎昭仁, 野津芳正, 大塚昭雄, 松浦達也, 一川暢宏, 直良浩司, 板倉忠則, 馬淵和英, 片桐義博. 医学と薬学 16: 1155-1159, 1986.
- 7) イソジン・シュガー軟膏の調製と使用経験. 野津芳正, 山崎昭仁, 秋山美岐, 森脇洋司, 河合利夫, 秦 直子, 一川暢宏, 直良浩司, 板倉忠則, 片桐義博, 岩本喜久生. 医学と薬学 17: 1385-1390, 1987.
- 8) 院内製剤 インドメタシン・リファンピシンクリーム の調製とその安定性. 一川暢宏, 直良浩司, 板倉忠則, 馬淵和英, 片桐義博, 山崎昭仁, 野津芳正, 大塚昭雄. 病院薬学 13: 163-167, 1987.
- 9) Photostability and dissolution of mecobalamin in commercial tablets. Y. Katagiri, K. Naora, H. Hirano, T. Itakura, K. Iwamoto. The Clinical Report 21: 5137-5142, 1987.
- 10) Stability and clinical application of tetracaine-glycerine injection for nerve blocks. Y. Katagiri, K. Mabuchi, K. Naora, T. Itakura, K. Iwamoto, A. Tanaka, Y. Kosaka. Jpn. J. Hosp. Pharm. 14: 351-357, 1988.

論文目録

- 11) Physicochemical properties of morphine hydrochloride suppository prepared with Witepsol. Y. Katagiri, T. Itakura, Y. Kanba, K. Naora, K. Mabuchi, K. Iwamoto. Yakuzaiigaku 48: 240-245, 1988.
- 12) Enhanced bioavailability of morphine after rectal administration in rats. Y. Katagiri, T. Itakura, K. Naora, Y. Kanba, K. Iwamoto. J. Pharm. Pharmacol. 40: 879-881, 1988.
- 13) Simultaneous determination of ofloxacin, fenbufen and felbinac in rat plasma by high-performance liquid chromatography. Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto, J. Chromatogr. 431: 135-142, 1988.
- 14) Adriamycin-Lipiodol suspension for i.a. chemotherapy of hepatocellular carcinoma. Y. Katagiri, K. Mabuchi, T. Itakura, K. Naora, K. Iwamoto, Y. Nozu, S. Hirai, N. Ikeda, T. Kawai. Cancer Chemother. Pharmacol. 23: 238-242, 1989.
- 15) Simplified procedures for the simultaneous determination of enoxacin, fenbufen and felbinac in rat plasma by high-performance liquid chromatography. Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto. Jpn. J. Hosp. Pharm. 15: 292-298, 1989.
- 16) High-performance liquid chromatographic procedure for the simultaneous determination of norfloxacin, fenbufen and felbinac in rat plasma. Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara, K. Iwamoto. Chem. Pharm. Bull. 37: 2858-2860, 1989.
- 17) Pharmacokinetics of [6]-gingerol after intravenous administration in rats. G. Ding, K. Naora, M. Hayashibara, Y. Katagiri, Y. Kano, K. Iwamoto. Chem. Pharm. Bull. in press, 1991.

論文内容要旨

報告番号	甲薬 乙薬	第 2 号	氏 名	直 良 浩 司
学位論文題目	ピリドンカルボン酸系抗菌剤とフェンブフェンの併用による痙攣発作誘発の機序に関する薬物動態学的研究			
<p>近年、厚生省医薬品副作用情報などにより、ピリドンカルボン酸系抗菌剤(キノロン剤)と非ステロイド性鎮痛消炎剤フェンブフェン(FNB)の併用時に痙攣発作を誘発することが報告された。その発現機序の解明は有効かつ安全な薬物療法を遂行する上で重要である。本研究では、ラットを用いて 4種のキノロン剤(シプロフロキサシン=CPFX, エノキサシン, ノルフロキサシン, オフロキサシン)と FNB との薬物動態学的な相互作用に関して基礎的かつ系統的な検討を行った。</p> <p>まず、各キノロン剤単独静注時と FNB併用時のキノロン剤の血漿中濃度推移、速度論的パラメータおよび蛋白結合率を比較することにより、キノロン剤の血中動態に及ぼす FNBの影響を検討した。静注後のキノロン剤の血漿中濃度は二指数関数的な消失挙動を示した。FNB を同時投与するとキノロン剤の消失相の血漿中濃度が上昇し、消失相での半減期の延長あるいは全身クリアランスの低下が生じた。FNB はその 99%以上が血清中で蛋白と結合するため、併用薬の蛋白結合に影響を与える可能性が考えられる。キノロン剤の結合形分率は、FNB の併用によりわずかに低下する場合が一部に認められた。以上のようなフェンブフェン併用によるキノロン剤の血漿中濃度の上昇や結合形分率の低下は、中枢におけるキノロン剤濃度を上昇させると予想され、併用による痙攣誘発に関係するものと考えられた。</p> <p>次に、FNBとその活性代謝物フェルビナク(FLB)の血中動態に及ぼすキノロン剤の影響を検討した。いずれのキノロン剤を併用してもFNBおよびFLBの血漿中濃度推移ならびに速度論的パラメータに変化は認められなかった。</p>				

さらに、蛋白結合率に関してもキノロン剤の影響は観察されなかった。

キノロン剤は高い割合で尿および胆汁中へ未変化体として排泄されることが知られている。FNB の併用によって生じたキノロン剤の血中濃度の上昇を説明するために、CPFXの腎および胆汁中排泄に及ぼす FNBの影響を検討した。CPFX静注後 180分までの未変化体の尿中累積排泄率は FNBの併用により低下したのに対し、胆汁中排泄率に変化は認められなかった。さらに併用時には CPFXの腎クリアランスが約20%低下する傾向を示した。このことから、FNBの併用時に観察された血漿中からの CPFXの消失の遅延には、その腎クリアランスの低下が関与していることが示唆された。

次に、キノロン剤および FNBの併用と痙攣発作誘発とを関連付けるため、中枢神経系へのCPFXの移行動態に及ぼすFNBの影響を検討した。FNBの併用により静注後の血清、脳および脳脊髄液(CSF)中の CPFX濃度は上昇した。併用群の脳／血清中非結合形濃度比ならびに CSF／血清中非結合形濃度比は単独群に比較して高値を示した。さらに、CPFXの血液－脳および血液－CSF間の見かけの拡散クリアランスは FNB の併用により増大することが明らかとなった。これらの結果から、FNBの併用は CPFXの血中濃度を上昇させるだけでなく、血液－脳あるいは 血液－CSF関門の透過性を亢進させることにより、CPFXの中枢神経系への移行を増大させる可能性が示唆された。

以上のことから、FNB の併用はキノロン剤の血中動態ならびに中枢移行動態を変化させ、中枢神経系におけるキノロン剤の濃度を上昇させるため、キノロン剤の有する中枢神経系の副作用である痙攣発作を誘発すると考えられる。本研究によって明らかとなったキノロン剤と FNBの薬物動態学的な相互作用は、両薬物の併用時に報告されている痙攣発作誘発のメカニズムの一つであると考えられる。

ピリドンカルボン酸系抗菌剤と
フェンブフェンの併用による
痙攣発作誘発の機序に関する
薬物動態学的研究

1991年

直 良 浩 司

ピリドンカルボン酸系抗菌剤と
フェンブフェンの併用による
痙攣発作誘発の機序に関する
薬物動態学的研究

1991年

直 良 浩 司

目 次

序 論	1
本 論	4
第 I 章 ニューキノロン剤の血中動態に及ぼすフェンブフェン の影響	4
I-1 血漿中濃度	4
I-2 血清蛋白結合率	9
I-3 まとめ	13
第 II 章 フェンブフェンおよびフェルピナクの血中動態に 及ぼすニューキノロン剤の影響	14
II-1 血漿中濃度	14
II-2 血清蛋白結合率	19
II-3 まとめ	20
第 III 章 シプロフロキサシンの腎および胆汁中排泄に及ぼす フェンブフェンの影響	21
III-1 尿中および胆汁中排泄率	21
III-2 腎および胆汁中排泄クリアランス	21
III-3 まとめ	24
第 IV 章 シプロフロキサシンの中枢移行動態に及ぼす フェンブフェンの影響	26
IV-1 血清中濃度および蛋白結合率	26
IV-2 脳および脳脊髄液中への移行	29
IV-3 まとめ	33

結 論	35
実験の部	39
1. 実験材料	39
1-1 化合物	39
1-2 実験動物	39
2. 動物実験操作	39
2-1 血漿中濃度測定実験	39
2-2 血清蛋白結合実験	40
2-2-1 In-vivo 実験	40
2-2-2 In-vitro 実験	40
2-3 腎および胆汁中排泄クリアランス実験	41
2-4 脳および脳脊髄液中濃度測定実験	41
3. 定量操作	42
3-1 血漿, 血清, 透析液ならびに限外濾過濾液中のニューキノロン剤, フェンブフェンおよびフェルピナクの同時定量	42
3-2 シプロフロキサシンの血漿, 尿および胆汁中濃度の測定	43
3-3 シプロフロキサシンの脳および脳脊髄液中濃度の測定	44
4. データ解析	45
4-1 ニューキノロン剤およびフェンブフェンの血漿中濃度	45
4-2 フェルピナクの血漿中濃度	46
4-3 腎および胆汁中排泄クリアランス	47
4-4 中枢移行動態	47
4-5 統計処理	48

引用文献	49
------	----

謝 辞	54
-----	----

略号表

本論文においては下記の略号を用いた.

AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
C_b	脳内薬物濃度
C_B	胆汁中薬物濃度
C_c	脳脊髄液中薬物濃度
C_f	血清中非結合形薬物濃度
C_p	時間 t における血漿中薬物濃度
C_t	血清中総 (結合形 + 非結合形) 薬物濃度
C_u	尿中薬物濃度
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CL	全身クリアランス
CL_B	胆汁中排泄クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CL_{eff}	脳脊髄液から血液への efflux クリアランス
D	体重当りの薬物投与量
f_b	血清中結合形分率
k_{12}	2-コンパートメントモデルにおける中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布速度定数
k_{21}	2-コンパートメントモデルにおける末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの分布速度定数
k_e	2-コンパートメントモデルにおける中央コンパートメントからの一次消失速度定数
k_m	1-コンパートメント・一次代謝モデルにおける代謝物の生成速度定数
$k_{(m)}$	1-コンパートメント・一次代謝モデルにおける代謝物の消失速度定数

PA_b	血液-脳間の見かけの拡散クリアランス
PA_c	血液-脳脊髄液間の見かけの拡散クリアランス
Q_c	脳脊髄液の生成速度
$t_{1/2}$	終末相における消失半減期
$t_{1/2\beta}$	β 相における消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_1	2-コンパートメントモデルにおける中央コンパートメントの分布容積
V_2	2-コンパートメントモデルにおける末梢コンパートメントの分布容積
V_b	平均脳容積
V_B	単位時間当りの胆汁量
V_c	脳脊髄液容積
V_d	見かけの分布容積
V_e	脳内分布容積比
V_u	単位時間当りの尿量
W	ラット体重

図表中においては薬物名を下記の略号で表した.

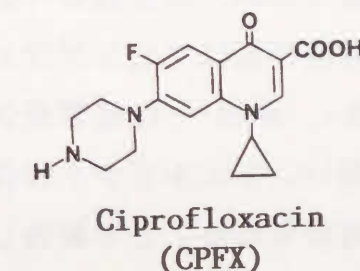
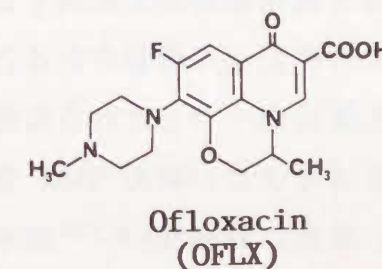
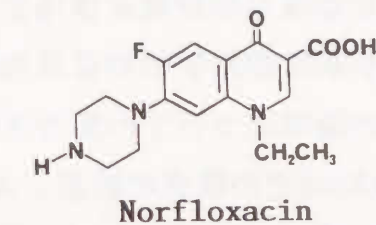
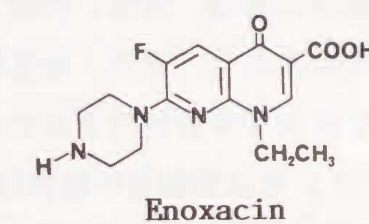
CPFX	シプロフロキサシン
FNB	フェンブフェン
FLB	フェルピナク (4-ビフェニル酢酸)
OFLX	オフロキサシン

序 論

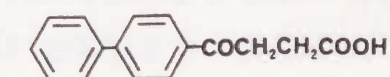
ピリドンカルボン酸系抗菌剤（キノロン剤）は、ナリジクス酸に端を発し、めざましい発展を続けている合成抗菌剤である。これらの物質は、DNA gyrase 阻害作用を有し、DNA の合成を阻害することにより、殺菌作用を発現すると考えられている。¹⁾ その基本骨格にピペラジニル基とフッ素を有するノルフロキサシンが 1980 年に登場して以来、オフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシンなど同様な誘導体が次々と開発された (Fig. 1)。これらの一群はニューキノロン剤と呼ばれ、その広範囲な抗菌スペクトルおよび強力な抗菌力のため、臨床において各種感染症に対して繁用されているが、一方でそれらは中枢神経系への副作用を有することも知られている。²⁾

フェンブフェンはフェニル酢酸系化合物に属し、ビフェニル骨格を有す

1) New Quinolones



2) Fenbufen (FNB)



3) Felbinac (FLB)

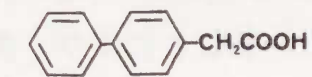


Fig. 1. Structural Formulae of New Quinolones, Fenbufen and Felbinac

る酸性の非ステロイド性鎮痛消炎解熱剤であり、経口投与後体内で活性代謝物 4-ピフェニル酢酸（フェルピナク）に変換されて効力を発揮するプロドラッグである（Fig. 1）。³⁾ この薬物は消化管に対する副作用が少ないことから臨床において比較的頻用されている。ニューキノロン剤とフェンブフェンは炎症や発熱を伴う感染症、すなわち呼吸器・泌尿器感染症などの治療において併用される機会が多い。

近年、厚生省医薬品副作用情報など^{4, 5)}により、エノキサシンとフェンブフェンの併用時に重篤な痙攣発作を誘発することが報告された。その後、エノキサシンだけでなく、ノルフロキサシンに関しても併用による同様な痙攣誘発が報告され、⁶⁾ さらに実験動物ではこの痙攣発作が他の多くのニューキノロン剤でも観察されていることから、^{7, 8)} 臨床におけるニューキノロン剤とフェンブフェンの併用に対して注意が喚起されている。その発現機序の解明は有効かつ安全な薬物治療を行う上で非常に重要である。

薬物-薬物間の相互作用はその機序から、薬物受容体などの作用部位において生じる薬力学的相互作用と、薬物の吸収、分布、代謝、排泄の各過程で生じる薬物動態学的相互作用に大別される。最近、両薬物併用による痙攣誘発の機序についての薬力学的な研究が多数報告されている。Tsujiらは in-vitroでの研究の結果、キノロン剤は抑制性中枢神経伝達物質γ-アミノ酪酸（GABA）の受容体への結合を濃度依存的に阻害すること、⁹⁾ およびその阻害作用はフェンブフェンの共存により増強されること¹⁰⁾ を明らかにした。赤池¹¹⁾は痙攣発作発生部位の一つとされる海馬より単離した細胞を用い、フェルピナク共存下ではキノロン剤の GABA 受容体結合阻害作用が強められることを報告した。また、Akahaneら¹²⁾はキノロン剤の有する GABA 受容体結合阻害作用の強さとその痙攣誘発作用との関連性を示した。さらに野崎¹³⁾は、実験動物に発現させた痙攣に対して種々の抗痙攣薬を用いることにより、併用により誘発される痙攣は GABA 受容体機構のみでは説明できない複雑な機序によるものであることを示した。しかしながら、ニューキノロン剤とフェンブフェンの併用による痙攣誘発の機序をより総合的に明らかにするためには、これらの薬力学的な検討のほか、

両薬物の中枢移行動態にかかわる薬物動態学的な相互作用に関する基礎的かつ系統的な検討もまた不可欠である。それにもかかわらず、そのような研究はこれまでほとんど行われていない。

本研究では、ニューキノロン剤とフェンブフェンの単独投与時と併用時の生体内挙動を比較することにより、両薬物の併用時に報告されている痙攣誘発に関する薬物動態学的な機序を解明することを目的とした。ニューキノロン剤として、1989年までに臨床に供された 4種の薬物すなわちノルフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシンおよびシプロフロキサシンを選び、また実験動物としてラットを用いて、1)静注時のニューキノロン剤の血中動態に及ぼすフェンブフェンの影響 ならびに 2)フェンブフェンとその活性代謝物フェルピナクの血中動態に及ぼすニューキノロン剤の影響を検討した。さらに、これらのニューキノロン剤の中からモデル薬物としてシプロフロキサシンを選び、3)その腎・胆汁中排泄 ならびに 4)中枢移行動態に及ぼすフェンブフェンの影響を検討した。

本 論

第 I 章 ニューキノロン剤の血中動態に及ぼすフェンブフェンの影響¹⁴⁻¹⁷⁾

薬物の体内動態を研究する上で最も基礎的な情報は、静注後の血中薬物濃度推移ならびに薬物の蛋白結合率である。本章では、ニューキノロン剤とフェンブフェンとの体内動態における相互作用の有無を明らかにするための基礎的検討として、静注後のニューキノロン剤の血漿中濃度推移および血清蛋白結合率に及ぼすフェンブフェン併用の影響について、ラットを用いて系統的に検討した。投与量はヒトにおける常用量を基準に、キノロン剤 5 mg/kg およびフェンブフェン 10 mg/kg とした。

I-1 血漿中濃度

ラットにシプロフロキサシン 5 mg/kg を単独静注およびフェンブフェン 10 mg/kg を併用した時の血漿中シプロフロキサシン濃度推移を Fig. 2 に示す。シプロフロキサシンの血漿中濃度は単独群、併用群共に二指数関数的な推移を示した。フェンブフェン併用群では、単独群に比較して血漿からの消失が遅延する傾向を示した。薬物投与後 120 分において単独群の血漿中濃度が $0.240 \pm 0.063 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、併用群では $0.361 \pm 0.087 \mu\text{g/ml}$ となり、有意差が観察された ($p < 0.05$)。シプロフロキサシンの血中動態を速度論的に解析するため、Yamaoka らの非線形最小二乗法プログラム MULTI¹⁸⁾ を用いて、各ラットから得られた血漿中濃度-時間データの指数関数へのあてはめを行った。Akaike の情報量規準 (AIC)¹⁹⁾ をモデル選択の指標として種々の指数関数について検討した結果、シプロフロキサシンの血漿中濃度-時間データは二指数関数を表わす式に最もよく適合することが示された。したがって、このデータを 2-コンパートメントモデルにあてはめて解析し、速度論的パラメータを算出した。その結

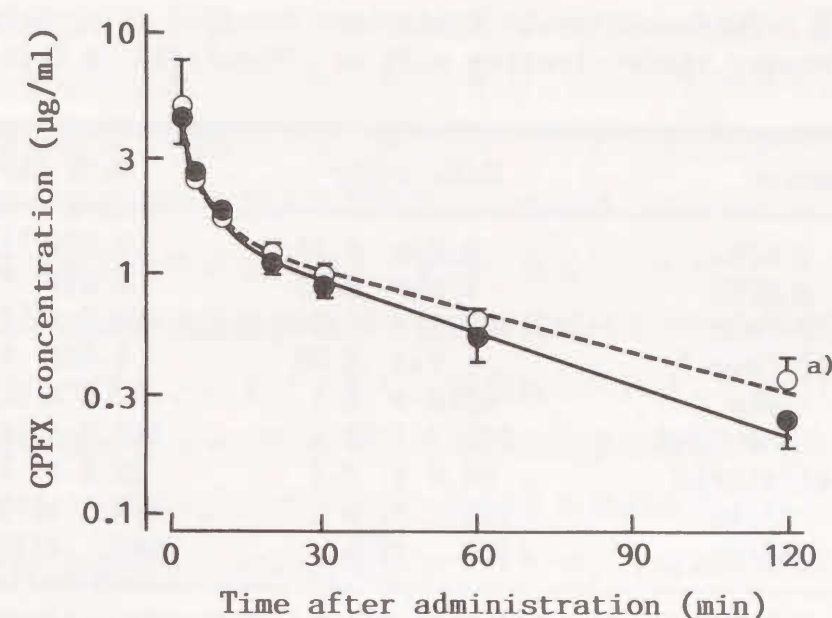


Fig. 2. Plasma Concentration-Time Courses of CPFX after Bolus Intravenous Administration (5 mg/kg) with (○) or without (●) FNB (10 mg/kg) in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 5 rats. The lines represent the computer-fitted biexponential curves for the mean data. a) Significantly different from CPFX alone at $p < 0.05$.

果を Table I に示す。血漿中濃度推移からも明らかなように、消失相における血漿中濃度-時間曲線の傾き β は、フェンブフェンの併用で減少した。単独群の消失相における血漿中半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 40.5 分であったのに対し、併用群では 57.6 分となりフェンブフェンの併用により約 1.5 倍に延長した。さらに、フェンブフェンの併用時には、全身クリアランス (CL) は約 20% 低下する傾向を示し、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の増加傾向が認められた。中央ならびに末梢コンパートメントの分布容積 (V_1 , V_2) に対してはフェンブフェンの影響は認められなかった。

エノキサシンおよびノルフロキサシンについても、シプロフロキサシンと同様にその血中動態に及ぼすフェンブフェンの影響を検討した。静注後のエノキサシンおよびノルフロキサシンも、シプロフロキサシンの場合とほぼ同様に二指数関数的な消失挙動を示した。両キノロン剤ともに、フェンブフェンの併用により血漿中からの消失は遅延する傾向を示し、ノルフ

Table I. Pharmacokinetic Parameters for CPFX after Bolus Intravenous Administration with or without FNB in Rats

Parameter	CPFX alone	With FNB
A $\mu\text{g/ml}$	9.02 \pm 4.44	9.40 \pm 12.9
B $\mu\text{g/ml}$	1.59 \pm 0.22	1.44 \pm 0.06
α 10^{-2}min^{-1}	38.3 \pm 11.6	30.7 \pm 19.3
β 10^{-2}min^{-1}	1.74 \pm 0.25	1.23 \pm 0.20 a)
$t_{1/2\beta}$ min	40.5 \pm 6.1	57.6 \pm 10.7 a)
AUC $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$	115.7 \pm 20.5	142.8 \pm 18.3
CL ml/min/kg	44.3 \pm 7.7	35.5 \pm 4.7
V_1 ml/kg	532 \pm 179	836 \pm 419
V_2 ml/kg	1555 \pm 215	1643 \pm 158

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 rats. a) Significantly different from CPFX alone at $p < 0.05$. Plasma concentration (C_p)-time (t) data of CPFX after intravenous administration are fitted to the following equation: $C_p = A \cdot \exp(-\alpha t) + B \cdot \exp(-\beta t)$, by program MULTI [Weight(i)=1/ C_{pi}].¹⁸⁾ $t_{1/2\beta}$, elimination half-life at β -phase; AUC, area under the plasma concentration-time curve; CL, total body clearance; V_1 , V_2 , distribution volumes of central and peripheral compartments.

ロキサシンではシプロフロキサシンと同様に投与後 120分において単独群と併用群の間でその血漿中濃度に有意差が観察された。エノキサシンおよびノルフロキサシンの血漿中濃度-時間データを、2-コンパートメントモデルにあてはめて解析することにより速度論的パラメータを算出し、単独群と併用群で比較した。エノキサシンの $t_{1/2\beta}$ は単独群 43.2 ± 8.9 分、併用群 50.9 ± 5.2 分であり、フェンブフェンの併用により延長する傾向を示した。ノルフロキサシンに関しては、単独投与時に 35.7 ± 2.4 分であった $t_{1/2\beta}$ は、フェンブフェンの併用により 43.0 ± 3.4 分へと有意に延長した ($p < 0.01$)。しかし、これらの変化は、シプロフロキサシンとフェンブフェンの併用時に観察されたものに比べて小さかった。単独静注時におけるエノキサシンおよびノルフロキサシンの CL はそれぞれ 42.7 ± 9.4 および 39.5 ± 4.2 ml/min/kg, また AUC はそれぞれ 121.4 ± 25.3 および 127.7 ± 13.4 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ であり、両キノロン剤はほぼ同じ値を示した。フェンブ

フェン併用時は、エノキサシン、ノルフロキサシンともに CL および AUC にほとんど変化は認められなかった。また、 V_1 , V_2 に対するフェンブフェンの影響も観察されなかった。エノキサシンとノルフロキサシンは、静注後の血漿中濃度推移や消失挙動が類似していることが明らかにされている。²⁰⁾ 本節で得られた結果はそれを裏付けるものであった。フェンブフェン併用による血漿中濃度推移ならびに速度論的パラメータの変化についても、ノルフロキサシンとエノキサシンは類似していることから、これらの変化は同様の機序によって生じているものと推察される。

次に、ラットにオフロキサシン 5 mg/kg を単独静注およびフェンブフェン 10 mg/kg を併用した時の血漿中オフロキサシン濃度推移を Fig. 3 に示す。オフロキサシンの血漿中濃度は他のキノロン剤と同様に二指数関数的な推移を示したが、シプロフロキサシン、エノキサシンおよびノルフロキサシンに比較して、その消失は緩やかであった。フェンブフェン併用時

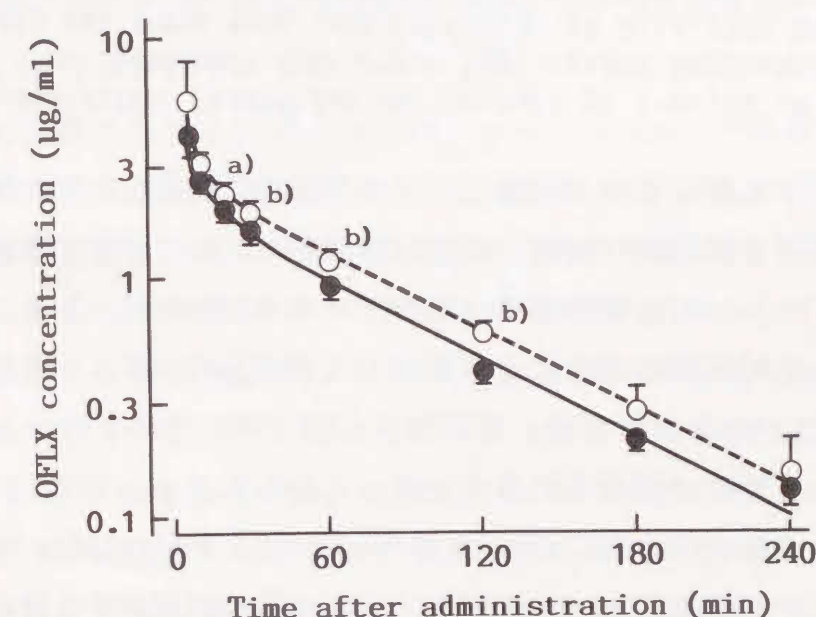


Fig. 3. Plasma Concentration-Time Courses of OFLX after Bolus Intravenous Administration (5 mg/kg) with (○) or without (●) FNB (10 mg/kg) in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 5 rats. The lines represent the computer-fitted biexponential curves for the mean data. Significantly different from OFLX alone at a) $p < 0.05$ or b) $p < 0.01$.

Table II. Pharmacokinetic Parameters for OFLX after Bolus Intravenous Administration with or without FNB in Rats

Parameter		OFLX alone	With FNB
A	$\mu\text{g/ml}$	4.50 \pm 3.86	15.5 \pm 21.6
B	$\mu\text{g/ml}$	2.03 \pm 0.34	2.66 \pm 0.36 ^{a)}
α	10^{-2}min^{-1}	14.3 \pm 9.2	23.4 \pm 11.7
β	10^{-2}min^{-1}	1.26 \pm 0.15	1.26 \pm 0.20
$t_{1/2\beta}$	min	55.5 \pm 6.9	55.9 \pm 9.2
AUC	$\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$	190.8 \pm 14.5	260.8 \pm 55.1
CL	ml/min/kg	26.3 \pm 2.1	19.8 \pm 3.9 ^{a)}
V_1	ml/kg	924 \pm 334	649 \pm 446
V_2	ml/kg	737 \pm 124	907 \pm 210

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 rats. a) Significantly different from OFLX alone at $p < 0.05$. Plasma concentration (C_p)-time (t) data of OFLX after intravenous administration are fitted to the following equation: $C_p = A \cdot \exp(-\alpha t) + B \cdot \exp(-\beta t)$, by program MULTI [Weight(i)=1/ C_{pi}].¹⁸⁾ $t_{1/2\beta}$, elimination half-life at β -phase; AUC, area under the plasma concentration-time curve; CL, total body clearance; V_1 , V_2 , distribution volumes of central and peripheral compartments.

の血漿中濃度は単独投与時と同様に二指数関数的に推移したが、投与後20～120分における併用群の血漿中濃度は単独群に比べて有意に高値を示した。オフロキサシンの血漿中濃度-時間データを2-コンパートメントモデルにあてはめて解析することにより算出した速度論的パラメータを Table II に示す。 $t_{1/2\beta}$ は単独投与時、併用時共に約 56分であり、フェンブフェンの併用による変化は認められなかった。しかし、フェンブフェンの併用により CL は 26.3 ± 2.1 ml/min/kg から 19.8 ± 3.9 ml/min/kg へと有意に低下することが認められ ($p < 0.05$)、AUC は約 35%増加する傾向を示した。また、分布容積に変化は観察されなかった。

以上において観察されたフェンブフェンによるキノロン剤の血漿中濃度上昇のメカニズムについては本節の結果のみから明らかにすることはできない。しかし、キノロン剤は腎から排泄される割合が大きいこと¹⁾やフェンブフェンおよびフェルピナクが併用薬の腎クリアランスを低下させるこ

とが知られていること、^{21, 22)} さらにフェンブフェンが他の薬物の代謝酵素を阻害するという報告は見当たらないことなどから、フェンブフェン併用によるキノロン剤の消失の遅延には、キノロン剤の腎排泄に対する抑制が関与している可能性が強いと考えられる。

I-2 血清蛋白結合率

フェンブフェンおよびフェルピナクは、ヒト血清蛋白へ非常に高い割合 (99% 以上) で結合することが知られている。²³⁾ したがって、これらの薬物は併用薬を蛋白結合部位から置換し、併用薬の非結合形濃度を上昇させる可能性が十分に考えられる。そこで、キノロン剤の血清蛋白への結合に及ぼすフェンブフェンおよびフェルピナクの影響を、in-vivo ならびに in-vitro 実験系で検討した。なお、種々の薬物の蛋白結合に影響を及ぼすことが知られている遊離脂肪酸²⁴⁾がヘパリン処理された血漿中で増加することが報告されているため、²⁵⁾ 試料としては血清を用いた。また、in-vivo 実験における血清の採取は、フェンブフェンが高濃度、フェルピナクが低濃度となるフェンブフェン投与直後 (3分) と、逆にフェンブフェンが低濃度、フェルピナクが高濃度となる投与後 45分あるいは 60分に行った。これらの時間は (II-1) において検討したフェンブフェンの血漿中濃度推移ならびにフェルピナクの t_{\max} の値から決定した。

シプロフロキサシンを単独およびフェンブフェンと同時に静注後 3および 60分に採取した血清を用いて測定したシプロフロキサシンの血清中総 (結合形+非結合形)・非結合形濃度 および結合形分率を Table III に示す。フェンブフェン併用時のシプロフロキサシンの血清中総濃度は単独投与時のそれと比較して明らかに高い傾向を示した。これは (I-1) の血漿中濃度測定実験での結果とほぼ一致した。非結合形シプロフロキサシン濃度も併用時に高くなる傾向を示したが、結合形分率は 22～25%であり、フェンブフェン併用による影響は認められなかった。

オフロキサシン静注後の血清蛋白結合率に及ぼすフェンブフェンの影響

Table III. Serum Protein Binding of CPFX after Bolus Intravenous Administration with or without FNB in Rats

Time ^{a)} (min)	Treatment	Serum CPFX level ($\mu\text{g/ml}$)		f_b ^{b)} (%)
		Total	Unbound	
3	CPFX alone	2.63 \pm 0.10	1.97 \pm 0.14	25.0 \pm 3.7
	With FNB	3.11 \pm 0.96	2.37 \pm 0.63	22.9 \pm 4.1
60	CPFX alone	0.501 \pm 0.066	0.387 \pm 0.033	22.2 \pm 5.9
	With FNB	0.565 \pm 0.060	0.425 \pm 0.045	24.7 \pm 5.4

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 experiments by ultrafiltration method. a) Time after drug administration. b) Bound drug fraction.

Table IV. Serum Protein Binding of OFLX after Bolus Intravenous Administration with or without FNB in Rats

Time ^{a)} (min)	Treatment	Serum OFLX level ($\mu\text{g/ml}$)		f_b ^{b)} (%)
		Total	Unbound	
3	OFLX alone	4.65 \pm 0.39	3.16 \pm 0.25	32.1 \pm 1.8
	With FNB	4.76 \pm 0.58	3.47 \pm 0.46	27.2 \pm 0.9 ^{d)}
45	OFLX alone	1.22 \pm 0.22	0.88 \pm 0.13	27.7 \pm 2.2
	With FNB	1.57 \pm 0.12 ^{c)}	1.14 \pm 0.09 ^{d)}	27.3 \pm 1.7

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 experiments by ultrafiltration method. a) Time after drug administration. b) Bound drug fraction. Significantly different from OFLX alone at c) $p < 0.05$ or d) $p < 0.01$.

について検討した結果を Table IV に示す。薬物投与後 3分におけるオフロキサシンの結合形分率は 32.1% であり、フェンブフェンの併用により 27.2% へとわずかながら有意に低下した。これに対し、投与後 45分においてはオフロキサシンの結合形分率は単独群、併用群ともに 約 27~28% であり、フェンブフェンの影響は認められなかった。フェンブフェンの併

Table V. Effect of FNB and FLB on the Serum Protein Binding of OFLX in Vitro

OFLX conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Added conc. ($\mu\text{g/ml}$)		OFLX bound ^{a)} (%)	
	FNB	FLB	Ultra-filtration	Equilibrium dialysis
1	0	0	34.8 \pm 2.1	34.0 \pm 3.3
	3	3	32.6 \pm 1.8	30.7 \pm 4.1
	3	30	32.9 \pm 0.8	30.8 \pm 3.3
	60	3	33.1 \pm 1.0	32.2 \pm 1.6
	60	30	30.9 \pm 2.1 ^{b)}	34.0 \pm 2.9
20	0	0	33.3 \pm 4.1	32.9 \pm 0.6
	3	3	32.8 \pm 2.3	32.0 \pm 0.7
	3	30	32.3 \pm 0.9	31.2 \pm 1.3
	60	3	30.8 \pm 1.3	31.1 \pm 1.1 ^{b)}
	60	30	31.6 \pm 2.4	29.8 \pm 1.3 ^{c)}

a) Each value represents the mean \pm S.D. of 4 experiments. Significantly different from OFLX alone at b) $p < 0.05$ or c) $p < 0.01$.

用でオフロキサシンの結合形分率の有意な低下が認められた薬物投与後 3分においては、第 II 章で示すように血清中のフェンブフェン濃度もまた非常に高い (70 $\mu\text{g/ml}$ 以上) と考えられる。

次に、in-vitroでの薬物添加実験により、オフロキサシンの血清蛋白結合に及ぼすフェンブフェン、フェルビナクの影響を詳細に検討した。その結果を Table V に示す。単独添加時のオフロキサシンの結合形分率は約 33~35% であり、限外濾過法と平衡透析法でほとんど同じ値を示した。フェンブフェンおよびフェルビナクの添加によりオフロキサシンの結合形分率がわずかに低下する場合が認められたが、それはいずれもフェンブフェンを高濃度 (60 $\mu\text{g/ml}$) で添加したときであった。この結果と In-vivo実験での結果を合わせて考えると、併用時に生じたオフロキサシンの血清蛋白結合率のわずかな低下は、血清中に高濃度で存在するフェンブフェンによって引き起こされ则认为られる。

エノキサシンおよびノルフロキサシンについても、オフロキサシンの場合と同様に in-vivo ならびに in-vitro 実験系において、その血清蛋白結合率に及ぼすフェンブフェンおよびフェルピナクの影響を検討した。In-vivo 実験の結果、単独静注時のエノキサシンおよびノルフロキサシンの結合形分率はそれぞれ 約31~35% および 33~36% であり、シプロフロキサシンに比較して 10%程度高い値を示した。フェンブフェンの併用時には、これらのキノロン剤の結合形分率が有意に低下する場合も一部に認められたが、変化の程度は数%にわずかなものであった。さらに、in-vitro 実験を行った結果、エノキサシンおよびノルフロキサシンの結合形分率は、フェンブフェンおよびフェルピナクの添加によってわずかに低下する場合があるものの顕著な変化は認められず、in-vivo 実験での結果を支持した。

フェンブフェンと同系統の非ステロイド性鎮痛消炎剤で構造的に類似しているフルビプロフェン、イブプロフェンおよびケトプロフェンなどは、Sudlowらによるヒト血清アルブミン上の薬物結合部位の分類^{26, 27)}でSite II クラスに属するとされている。さらに、Site I クラスに分類されているワーファリンやトルブタミドの結合率は、フェンブフェンおよびフェルピナクの共存によりほとんど影響を受けないと報告されている。²³⁾これらのことから、フェンブフェンおよびフェルピナクは Site II クラスに分類される薬物であると考えられる。一方、キノロン剤もまた主として血清アルブミンに結合することが知られている。²⁸⁾その結合部位に関しては明らかにされていないが、本節において得られた結果から、両薬物が血清アルブミン上の同一結合部位において競合する可能性は低いと考えられる。

ニューキノロン剤は腎排泄が主排泄経路であるが、一部の薬物では肝代謝による消失も報告されている。^{29, 30)}したがって、フェンブフェンおよびフェルピナクによるキノロン剤の非結合形分率の上昇傾向は、本来ならば、キノロン剤の血漿中からの消失半減期の短縮傾向をもたらさうと考えられるべきであるが、本節で明らかになったフェンブフェン併用によるキノロン剤の結合率のわずかな減少は、その消失挙動に対して顕著な影響を及ぼさないと考えられる。

I-3 まとめ

本章において明らかとなったキノロン剤の体内動態に及ぼすフェンブフェン併用の影響は、次のように要約できる。すなわち、シプロフロキサシン、エノキサシンおよびノルフロキサシンの血漿中からの消失半減期は延長し、オフロキサシンの全身クリアランスが低下した。さらに、いずれのキノロン剤においても消失相の血漿中濃度が上昇した。また、エノキサシン、ノルフロキサシンおよびオフロキサシンの血清蛋白結合率はわずかに低下した。

多くのキノロン剤は脳および CSF 中へ移行することが実験動物^{31, 32)}ならびにヒト³³⁾において報告されている。また、Satoら³⁴⁾はオフロキサシンおよび NY-198 (ロメフロキサシン) の脳および CSF 中濃度はその血中濃度とともに変化することを示した。一般に、非結合形薬物のみが血液-脳あるいは血液-脳脊髄液関門を通過できると考えられている。これらのことを考え合わせると、フェンブフェンによる血漿中濃度の上昇ならびに非結合形分率の上昇傾向というキノロン剤の体内動態の変化は、たとえそれが小さな変化であっても、中枢神経系におけるキノロン剤の濃度上昇をもたらさうことが予想される。したがって、併用時の痙攣発作誘発の機序を解明するためには、キノロン剤の中枢移行動態などについての詳細な検討が必要である。

第II章 フェンブフェンおよびフェルピナクの血中動態に及ぼす ニューキノロン剤の影響¹⁴⁻¹⁷⁾

前章において，ニューキノロン剤の血漿中濃度はフェンブフェンにより上昇するかあるいは消失が遅延することを明らかにした．薬物間の相互作用を考えると，キノロン剤がフェンブフェンの血中動態に与える影響の有無を明らかにする必要もある．本章では，前章で用いた4種類のキノロン剤すなわちシプロフロキサシン，エノキサシン，ノルフロキサシンおよびオフロキサシンについて，キノロン剤のフェンブフェンおよびその活性代謝物フェルピナクの血漿中濃度推移ならびに蛋白結合に及ぼす影響を検討した．

II-1 血漿中濃度

ラットにフェンブフェン 10 mg/kg を単独静注およびシプロフロキサシン 5 mg/kgを併用した時のフェンブフェンの血漿中濃度推移を Fig. 4 に示す．静注後のフェンブフェンは，二指数関数的な曲線を描いて，非常に速やかに血漿中から消失した．シプロフロキサシンを併用した場合においても，その血漿中濃度推移に変化は認められなかった．

単独投与時およびキノロン剤併用時の個々のラットの血漿中濃度-時間データを2-コンパートメントモデルを用いて解析することより得られたフェンブフェンの速度論的パラメータを Table VI に示す．単独投与時とシプロフロキサシンとの併用時を比較したとき，各速度論的パラメータに差は認められなかった．

以上と同様の結果が，フェンブフェンに対して，エノキサシン，ノルフロキサシンあるいはオフロキサシンを併用した場合においても認められた．

ラットにフェンブフェン 10 mg/kg を単独静注およびシプロフロキサシン 5 mg/kgを併用した時の，フェンブフェンの代謝物フェルピナクの血漿中濃度推移を Fig. 5 に示す．フェルピナクの血漿中濃度はフェンブフェ

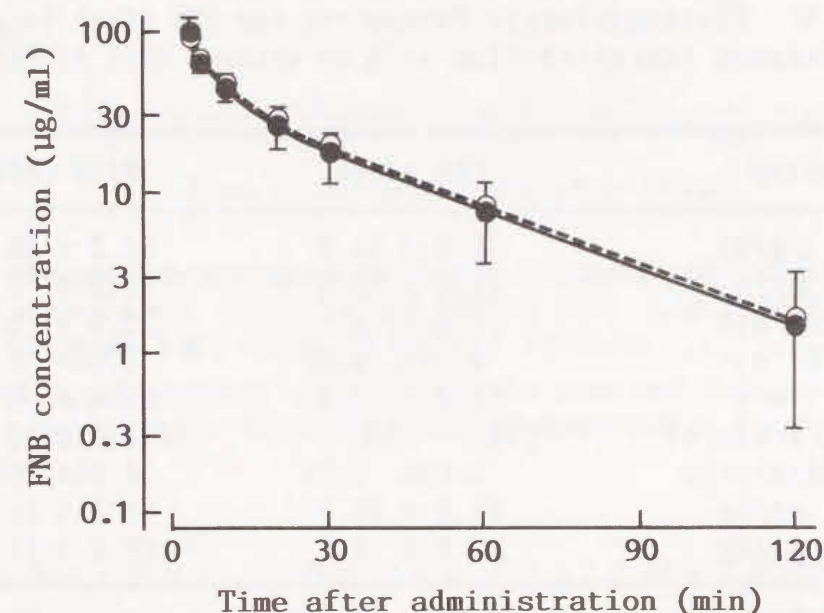


Fig. 4. Plasma Concentration-Time Courses of FNB after Bolus Intravenous Administration (10 mg/kg) with (○) or without (●) CPFX (5 mg/kg) in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 5 rats. The lines represent the computer-fitted biexponential curves for the mean data.

Table VI. Pharmacokinetic Parameters for FNB after Bolus Intravenous Administration with or without CPFX in Rats

Parameter		FNB alone	With CPFX
A	$\mu\text{g/ml}$	76.9 ± 14.9	80.2 ± 29.1
B	$\mu\text{g/ml}$	44.8 ± 11.6	51.0 ± 3.7
α	10^{-2}min^{-1}	21.2 ± 5.5	22.9 ± 5.7
β	10^{-2}min^{-1}	3.10 ± 0.56	3.06 ± 0.59
$t_{1/2\beta}$	min	22.9 ± 4.0	23.4 ± 5.1
AUC	$\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$	1902 ± 598	2070 ± 430
CL	ml/min/kg	5.68 ± 1.71	4.98 ± 0.86
V_1	ml/kg	84.5 ± 15.7	78.9 ± 14.5
V_2	ml/kg	62.2 ± 8.2	60.5 ± 14.1

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 rats. Plasma concentration (C_p)-time (t) data of FNB after intravenous administration are fitted to the following equation: $C_p = A \cdot \exp(-\alpha t) + B \cdot \exp(-\beta t)$, by program MULTI [Weight(i)=1/ C_{pi}].¹⁸⁾ $t_{1/2\beta}$, elimination half-life at β -phase; AUC, area under the plasma concentration-time curve; CL, total body clearance; V_1 , V_2 , distribution volumes of central and peripheral compartments.

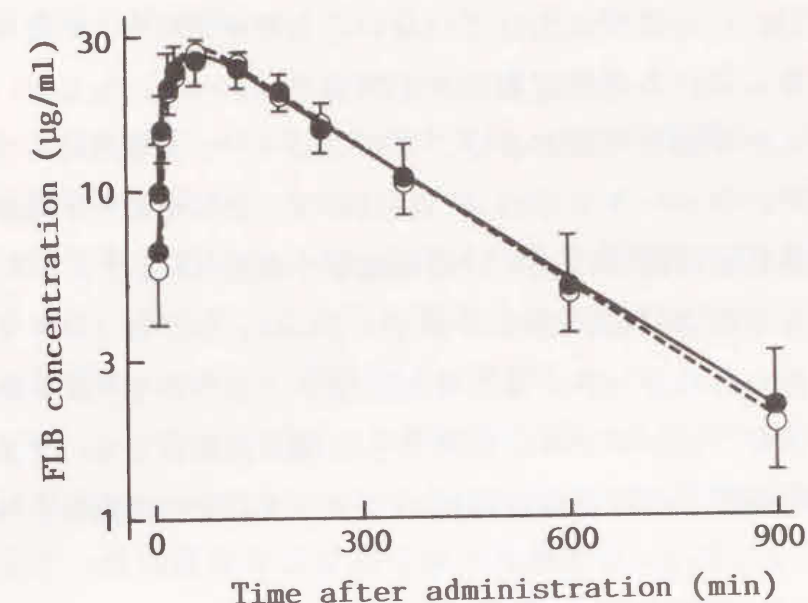


Fig. 5. Plasma Concentration-Time Courses of FLB after Bolus Intravenous Administration of FNB (10 mg/kg) with (○) or without (●) CPFX (5 mg/kg) in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 5 rats. The lines represent the computer-fitted monoexponential curves for the mean data.

ン静注後急速に上昇した。これはフェンブフェンが投与後速やかに消失するという上記の結果とよく対応した。フェルピナクの血漿中濃度は、投与後 約40~50分で最高値 26~30 $\mu\text{g/ml}$ に到達し、その後見かけ上 1-コンパートメントモデルにしたがって、緩やかに低下した。シプロフロキサシンと併用した時のフェルピナクの血漿中濃度推移は、フェンブフェンを単独投与した時と比べて変化しなかった。

フェンブフェン静注後のフェルピナクの血漿中濃度-時間データは、1-コンパートメント・一次代謝モデルにあてはめて解析した。これに先立ち、それぞれフェルピナクの代謝生成ならびに消失速度定数である k_m と $k_{(m)}$ の算定値の大小関係を明らかにするために、フェルピナクを 8 mg/kg の投与量でラットに単回急速静注し、血漿中濃度を経時的に測定した。このデータからフェルピナクの消失速度定数を算定した結果、その値は $k_{(m)}$ にほぼ対応したことから、フェンブフェン静注後のフェルピナクの生成・消

失において flip-flop現象は生じていないことが示された。したがって、一次代謝モデルにおける速度定数の大小関係を $k_m > k_{(m)}$ とした。

フェンブフェン単独投与時およびシプロフロキサシン併用時のフェルビナクの速度論的パラメータを Table VII に示す。血漿中消失半減期 ($t_{1/2}$)、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、最高血漿中濃度 (C_{max})、AUC、CL および見かけの分布容積 (V_d) の各パラメータには、シプロフロキサシン併用の影響は認められなかった。エノキサシン、ノルフロキサシンあるいはオフロキサシンをフェンブフェンに併用した場合においても、フェルビナクの血漿中濃度推移ならびに速度論的パラメータに変化は認められなかった。

以上の結果から、フェンブフェンおよびフェルビナクの代謝・排泄はキノロン剤の影響を受けないことが明らかとなった。

Table VII. Pharmacokinetic Parameters for FLB after Bolus Intravenous Administration of FNB with or without CPFX in Rats

Parameter	FNB alone	With CPFX
k_m 10^{-3}min^{-1}	69.6 \pm 26.3	59.6 \pm 12.5
$k_{(m)}$ 10^{-3}min^{-1}	3.13 \pm 0.67	3.19 \pm 0.35
$t_{1/2}$ min	228.7 \pm 42.9	219.1 \pm 24.1
t_{max} min	49.6 \pm 11.4	53.4 \pm 10.2
C_{max} $\mu\text{g/ml}$	26.9 \pm 4.1	26.9 \pm 2.7
AUC $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$	10424 \pm 2568	10123 \pm 1724
CL ml/min/kg	0.844 \pm 0.221	0.843 \pm 0.130
V_d ml/kg	268 \pm 28	263 \pm 18

Parameters are estimated by program MULTI [Weight(i)=1/ C_{Pi} , where C_P is plasma concentration of FLB].¹⁸⁾ Each value represents the mean \pm S.D. of 5 rats. k_m , $k_{(m)}$, rate constants for formation and elimination of FLB; $t_{1/2}$, elimination half-life; t_{max} , time to reach maximum plasma concentration; C_{max} , maximum plasma concentration; AUC, area under plasma concentration-time curve; CL, total body clearance; V_d , distribution volume.

II-2 血清蛋白結合率

フェンブフェンおよびフェルビナクは、血液中の蛋白と非常に高い割合で結合することが報告されている。²³⁾ 一般に、蛋白結合率の高い薬物はわずかな結合率の変化で、その血中非結合形濃度が大きく変化することが知られている。そこで、これらの薬物の血清蛋白結合率に及ぼす各種キノロン剤の影響を in-vivo 実験により検討した。

Table VIII に、フェンブフェン単独静注時とシプロフロキサシン併用時のフェンブフェンおよびフェルビナクの血清中総濃度ならびに血清蛋白結合率を示す。投与直後および60分後の血清中フェンブフェンならびにフェルビナク濃度は、(II-1)で観察された血漿中濃度データとほぼ一致した。シプロフロキサシンを併用しても両薬物の血清中総濃度にほとんど変化は認められなかった。投与後3分ではフェンブフェンが高濃度、フェルビナクが低濃度となり、投与後60分では逆にフェンブフェンが低濃度、フェルビナクが高濃度となるが、いずれの採血時間においても、フェンブフェンおよびフェルビナクのラット血清蛋白への結合形分率はともに98~99%であった。両薬物の結合形分率はシプロフロキサシンの併用によって全く変

Table VIII. Effect of CPFX on Binding of FNB and FLB to Rat Serum Protein in Vivo

Time ^{a)} (min)	Treatment	FNB		FLB	
		C_t ^{b)} ($\mu\text{g/ml}$)	f_b ^{c)} (%)	C_t ($\mu\text{g/ml}$)	f_b (%)
3	FNB alone	76.3 \pm 2.0	98.8 \pm 0.1	4.42 \pm 0.91	99.0 \pm 0.1
	With CPFX	75.3 \pm 5.6	98.8 \pm 0.3	5.25 \pm 1.41	99.0 \pm 0.2
60	FNB alone	5.78 \pm 0.28	98.8 \pm 0.1	21.7 \pm 1.2	99.0 \pm 0.0
	With CPFX	6.62 \pm 0.97	98.8 \pm 0.2	24.6 \pm 2.2	98.9 \pm 0.1

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 experiments by ultrafiltration method. a) Time after drug administration. b) Total drug concentration in serum. c) Bound drug fraction.

化しなかった。また、シプロフロキサシンの代わりにエノキサシン、ノルフロキサシンあるいはオフロキサシンを用いても、全く同様の結果が得られた。

II-3 まとめ

静注後のフェンブフェンおよび活性代謝物フェルピナクの体内動態を検討した結果、フェンブフェンの血漿中からの消失は速く、フェルピナクへの変換は非常に速やかに行われること、およびこれらの薬物の血清蛋白への結合率は98%以上と極めて高いことが明らかとなった。さらに、これらの体内動態に対するニューキノロン剤の併用の影響は全く認められなかった。現在までのところ、フェンブフェンあるいはフェルピナクの単独投与による中枢神経系の副作用に関する報告は皆無であることから、キノロン剤とフェンブフェンの併用時にみられる痙攣発作の誘発の原因はキノロン剤にあると考えられる。したがって、痙攣誘発のメカニズムを解明するためには、キノロン剤の血中からの消失経路と機序ならびに中枢神経系への移行動態に及ぼすフェンブフェンならびにフェルピナクの影響を詳細に検討することが重要であると考えられる。

第III章 シプロフロキサシンの腎および胆汁中排泄に及ぼす フェンブフェンの影響¹⁴⁾

第I章より、キノロン剤とフェンブフェンの併用時には、キノロン剤の血漿からの消失が遅延ないし血漿中濃度が上昇することが明らかとなった。一般にキノロン剤は体内で代謝を受ける割合が比較的小さく、尿および胆汁中への未変化体排泄が主消失経路であることから、^{31, 32, 35, 36)} 消失遅延のメカニズムの一つとしてフェンブフェンによるキノロン剤の腎および胆汁中排泄クリアランスの低下が予想された。本章では、第I章においてフェンブフェン併用時に血漿中からの消失が最も顕著に遅延したこと、およびラット尿・胆汁中への未変化体排泄が報告されていること³⁶⁾ などから、シプロフロキサシンをキノロン剤のモデル薬物として選び、このキノロン剤の腎および胆汁中排泄に及ぼすフェンブフェンの影響を検討した。

III-1 尿中および胆汁中排泄率

ラットにシプロフロキサシン 5 mg/kg を単独で、あるいはフェンブフェン 10 mg/kg と同時に急速静注したときの、シプロフロキサシン未変化体の尿および胆汁中への累積排泄率を Fig. 6 に示す。薬物投与後60分までの尿中への累積排泄率はフェンブフェンの併用により約2/3に低下し、さらに投与後120から180分の間では有意差が観察された。一方、胆汁中への累積排泄率に関してはフェンブフェンの併用による変化は観察されなかった。180分までの尿中累積排泄率は単独および併用群でそれぞれ38.6, 28.9%であり、一方、胆汁中排泄率は両群で約5%であった。

III-2 腎および胆汁中排泄クリアランス

シプロフロキサシンの血漿中濃度および尿中あるいは胆汁中濃度データから、シプロフロキサシンの腎および胆汁中排泄クリアランスを算出した。

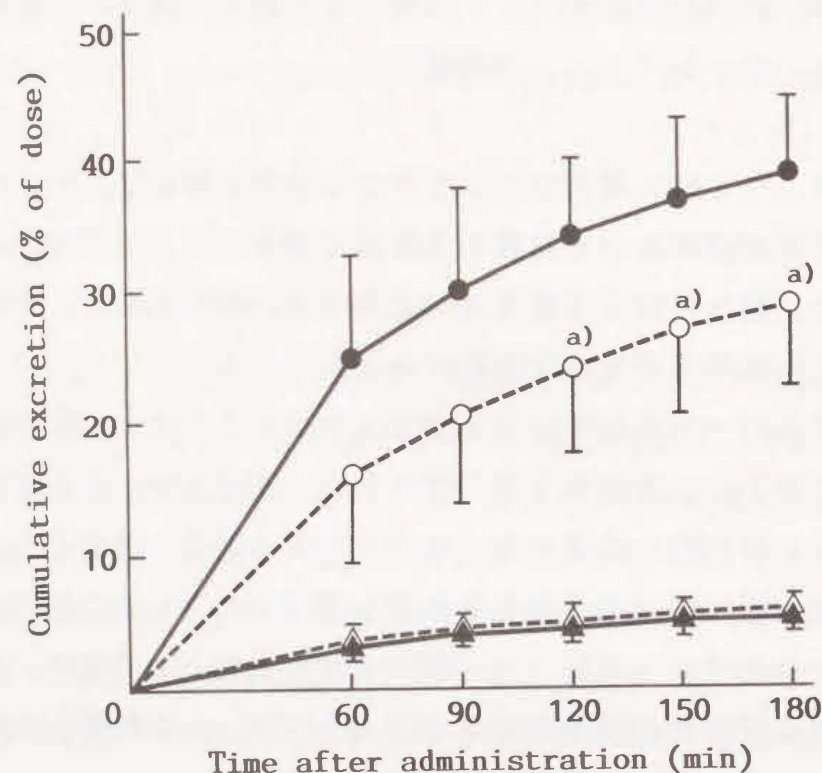


Fig. 6. Cumulative Excretion of CPF in Urine and Bile after Bolus Intravenous Administration with (○, Urine; △, Bile) or without (●, Urine; ▲, Bile) FNB in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 5 rats.
a) Significantly different from CPF alone at $p < 0.05$.

薬物投与後 90-120分, 120-150分および 150-180分の 3区間で腎および胆汁中排泄クリアランスの値を求め, 3区間の平均値を各ラットのクリアランスとした。その結果を Fig. 7 に示す。シプロフロキサシンの腎クリアランスは単独群で 11.1 ± 2.2 ml/min/kg であったのに対し, 併用群では 9.06 ± 3.35 ml/min/kg となった。個体間変動が大きいこともあり有意な差は認められなかったものの, フェンブフェンの併用により 約20%低下する傾向を示した。一方, シプロフロキサシンの胆汁中排泄クリアランスは, 腎クリアランスの約 1/10 であり, その体内からの消失に対する寄与は小さいことがうかがわれた。さらにフェンブフェンの併用による胆汁中排泄クリアランス値の変化は観察されなかった。

これらの結果は, フェンブフェンがシプロフロキサシンの主排泄経路で

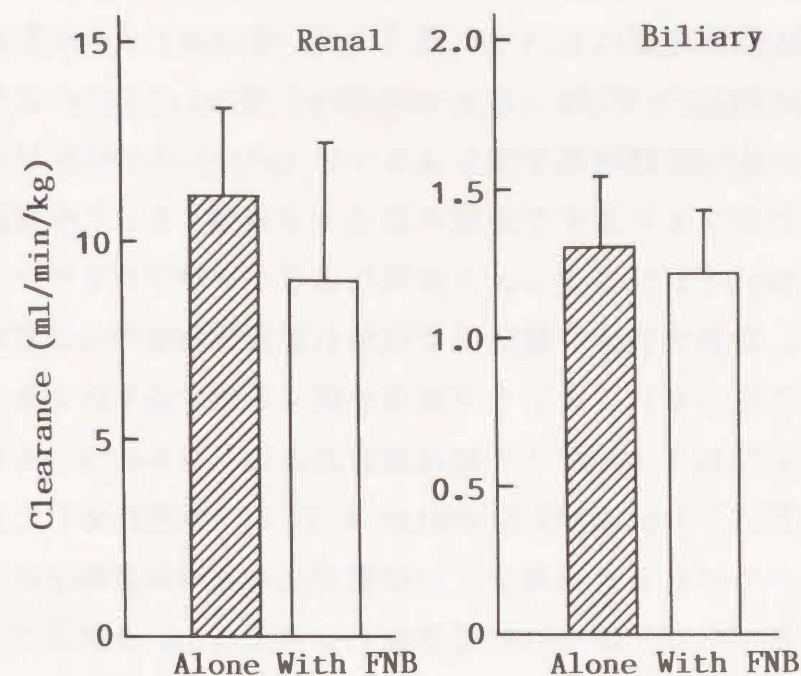


Fig. 7. Effect of FNB on Renal and Biliary Clearances of CPF in Rats

Each column and vertical bar indicate the mean and S.D. of 5 rats.

ある腎排泄を抑制している可能性を強く示唆している。Gasserら³⁷⁾は腎機能障害患者において腎クリアランスの低下により, シプロフロキサシンの消失半減期, 全身クリアランスならびに AUC が変化することを報告している。したがって, (I-1) で観察されたフェンブフェンの併用によるシプロフロキサシンの速度論的パラメータの変化は, Fig. 6 で認められた尿中排泄率の低下によって説明することが可能である。

シプロフロキサシンに関して, その腎クリアランスがクレアチニンクリアランスよりも大きいことから, 尿細管分泌過程の存在が示唆されている^{38, 39)} Wingenderら⁴⁰⁾は, プロベネシドの併用によりシプロフロキサシンの腎クリアランスが約 1/2 に低下することを報告した。プロベネシドはそのアニオンキャリアーへの高い親和性により能動分泌過程を阻害することが知られている。このことから, シプロフロキサシンの尿細管分泌過程には有機アニオン輸送系の関与が推定されている。

一方、フェンブフェンおよびフェルピナクはともに有機酸であり、一般に有機酸は近位尿細管において有機アニオン輸送系により能動的に分泌される。⁴¹⁾ Chibaら^{21, 22)}は、ラットにおいて主としてこのシステムによる尿細管分泌によって腎排泄されるスルファメチゾールの消失が、フェンブフェンならびにフェルピナクの投与によって遅延することを報告した。これらの知見は、フェンブフェンの併用によるシプロフロキサシンの尿中排泄の低下が、有機アニオン輸送系で行われる腎尿細管分泌における拮抗的阻害によって生じているという可能性を強く示唆するものである。フェンブフェンは活性体フェルピナクに代謝された後、さらに4'-水酸化により4'-hydroxy(1,1'-biphenyl)-4-acetic acid (4'-水酸化体)に変換され、ラットにおいてはヒトと同様にこの物質が主な尿中排泄物であることが報告されている。^{23, 42)} 以上の知見を合わせ考えると、シプロフロキサシンに拮抗して腎尿細管分泌されるのはフェンブフェンあるいはフェルピナク自体ではなく、4'-水酸化体などの尿中代謝物であると推察される。第I章および第II章において、シプロフロキサシンとフェンブフェンの併用によりシプロフロキサシンの血中からの消失は遅延するが、フェンブフェンおよびフェルピナクの血漿中濃度推移は変化しないことが明らかにされた。この結果は4'-水酸化体などの尿中代謝物がシプロフロキサシンの尿細管分泌過程を拮抗的に阻害するという先の推論を支持する。

さらに、シプロフロキサシン以外の多くのキノロン剤についても、腎排泄が主たる消失経路であることや尿細管分泌による腎排泄過程の存在が報告されていることなどから、^{43, 44)} 第I章において観察されたフェンブフェンによる各種キノロン剤の血漿からの消失の遅延も前述と同様な機序によって生じているものと推察される。

III-3 まとめ

本章の結果より、フェンブフェンの併用はキノロン剤の腎排泄を阻害することによって、キノロン剤の血中濃度を上昇させる可能性が示された。

一般に、中枢神経系における薬物の濃度は、その血中濃度の上昇により高くなると考えられている。したがって、フェンブフェンの併用によるキノロン剤の血中濃度の上昇は、痙攣発生に関与する中枢神経系での薬物濃度の上昇につながり、その結果、キノロン剤の有する痙攣誘発作用を増強すると予想される。

第IV章 シプロフロキサシンの中枢移行動態に及ぼす フェンブフェンの影響⁴⁵⁾

前章において、フェンブフェンの併用はシプロフロキサシンの尿中排泄率を低下させ、その結果としてその血漿中濃度を上昇させる可能性を明らかにした。しかしながら、そのような体内動態の変化と併用時に報告されている痙攣の誘発を関連付けるためには、痙攣発作の発生部位である中枢神経系へのキノロン剤の移行動態を検討することが不可欠であると考えられる。本章では、単独投与時およびフェンブフェン併用時の血清中、脳内および脳脊髄液 (CSF) 中のシプロフロキサシン濃度を投与後 240分まで延長して測定し、シプロフロキサシンの中枢移行動態に及ぼすフェンブフェンの影響を検討した。ただし、シプロフロキサシンの脳・CSF中濃度測定法の定量限界を考慮して、シプロフロキサシンおよびフェンブフェンの投与量をそれぞれ 10 mg/kg および 20 mg/kg に設定した。これらの投与量は、ラットにおける静注あるいは腹腔内投与時の LD₅₀値の 1/30以下である。

IV-1 血清中濃度および蛋白結合率

ラットに上記の投与量にて、シプロフロキサシンを単独で、あるいはフェンブフェンと同時に単回急速静注した後 240分までのシプロフロキサシンの血清中濃度推移を Fig. 8 に示す。シプロフロキサシン単独投与時とフェンブフェン併用時を比較すると、薬物投与後30分以降の消失相に相当すると考えられる時間において、フェンブフェンの併用による血清中シプロフロキサシン濃度の有意な上昇が観察された。これは、(I-1) で得られた結果と一致した。

各測定点での平均血清中濃度-時間データについて、非線形最小二乗法¹⁸⁾を用いた指数関数へのあてはめを行った。第I章において行ったように、AIC¹⁹⁾をモデル選択の指標として検討した結果、単独群・併用群のデ

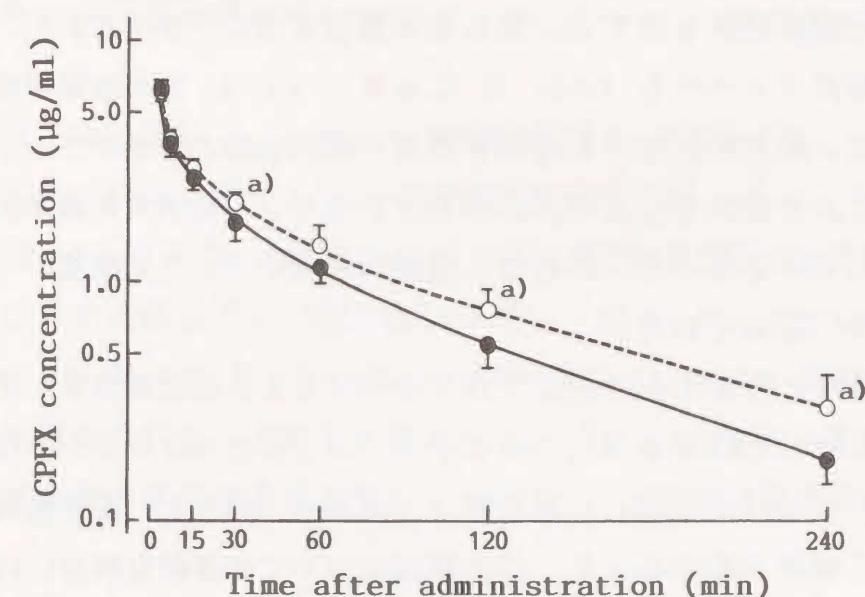


Fig. 8. Serum Concentration-Time Courses of CPFX after Bolus Intravenous Administration (10 mg/kg) with (○) or without (●) FNB (20 mg/kg) in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 7 rats. The lines represent the computer-fitted curves for the mean data. a)Significantly different from CPFX alone at $p<0.05$.

Table IX. Pharmacokinetic Parameters of CPFX Obtained from Serum Concentration-Time Data after Bolus Intravenous Administration of CPFX with or without FNB to Seven Rats

Parameter		CPFX alone	With FNB
A	$\mu\text{g/ml}$	9.27 ± 6.76	7.57 ± 2.66
B	$\mu\text{g/ml}$	2.45 ± 1.00	2.20 ± 0.49
C	$\mu\text{g/ml}$	1.76 ± 0.29	1.94 ± 0.24
α	10^{-2}min^{-1}	43.8 ± 31.4	38.2 ± 15.2
β	10^{-2}min^{-1}	5.41 ± 2.53	4.36 ± 1.45
γ	10^{-2}min^{-1}	0.950 ± 0.085	$0.777 \pm 0.059^{\text{a)}}$

Parameters are estimated from the mean serum concentration (C)-time (t) data by fitting to the tri-exponential equation $[C=A \cdot \exp(-\alpha t)+B \cdot \exp(-\beta t)+C \cdot \exp(-\gamma t)]$ by program MULTI.¹⁸⁾ Each value represents the mean \pm S.D. of estimated parameters. a)Significantly different from CPFX alone at $p<0.001$.

ータとも三指数関数を表す式に最もよく適合することが示された。算出した速度論的パラメータを Table IX に示す。(I-1)での血漿中濃度データと同様に、終末相における血清中濃度-時間曲線の傾きがフェンブフェンの併用により減少しており、シプロフロキサシンの消失半減期が延長することが明らかとなった。これらの結果は血清中非結合形濃度データにおいても同様に認められた。

血清中濃度の各測定点でのシプロフロキサシンの結合形分率を単独群と併用群で比較した結果を Fig. 9 に示す。シプロフロキサシンの結合形分率は単独群で 26%から33%、併用群で 24%から 32%へと、投与後時間と共に増大する傾向が認められた。この原因についての詳細な検討は行っていないが、シプロフロキサシン濃度の経時的な低下に起因する可能性が高いと考えられる。いずれの測定点においても、フェンブフェンの併用による結合形分率の変化は観察されなかった。

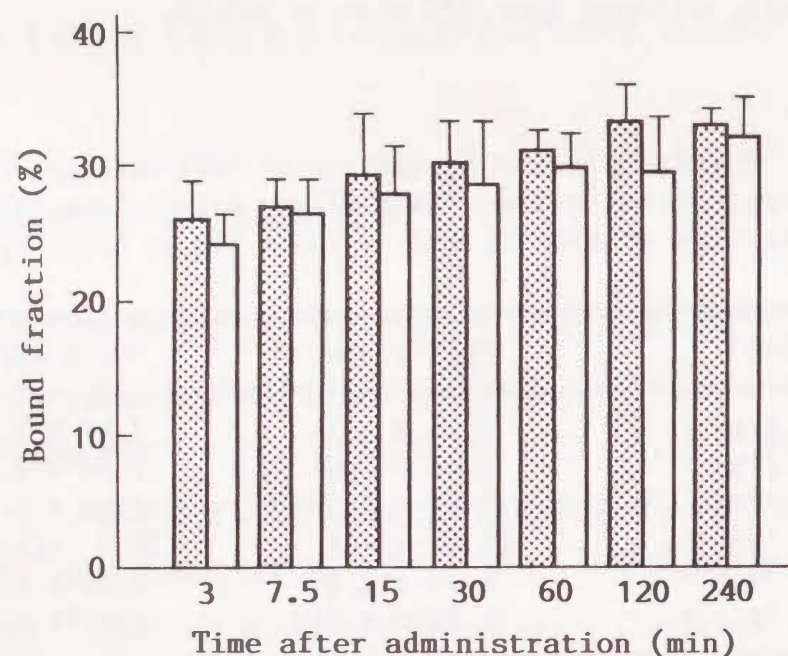


Fig. 9. Fractions of CPFX Bound to Rat Serum Protein after Bolus Intravenous Administration (10 mg/kg) with (□) or without (▨) FNB (20 mg/kg)

Each column and vertical bar indicate the mean and S.D. of 7 rats.

IV-2 脳および脳脊髄液中への移行

シプロフロキサシン 10 mg/kg 単独静注時と フェンブフェン 20 mg/kg 併用時のシプロフロキサシンの脳内濃度推移を Fig. 10 に、CSF中濃度推移を Fig. 11 に示す。脳内および CSF中濃度は薬物投与後非常に速やかに上昇し、その後血清中濃度とほぼ平行して低下した。フェンブフェンの併用時には、投与後 7.5分を除くすべての時点において、脳内濃度の有意な上昇が認められた。CSF中濃度もフェンブフェンの併用により上昇し、その程度は脳内濃度の変化より大きく、すべての時点で単独群の約 2倍であった。

シプロフロキサシンの脳/血清中非結合形濃度比 (C_b/C_f 比) および CSF/血清中非結合形濃度比 (C_c/C_f 比) を Fig. 12 に示す。薬物投与後 15 分において、併用群の C_b/C_f 比は単独群に比較して有意に増大した。また、

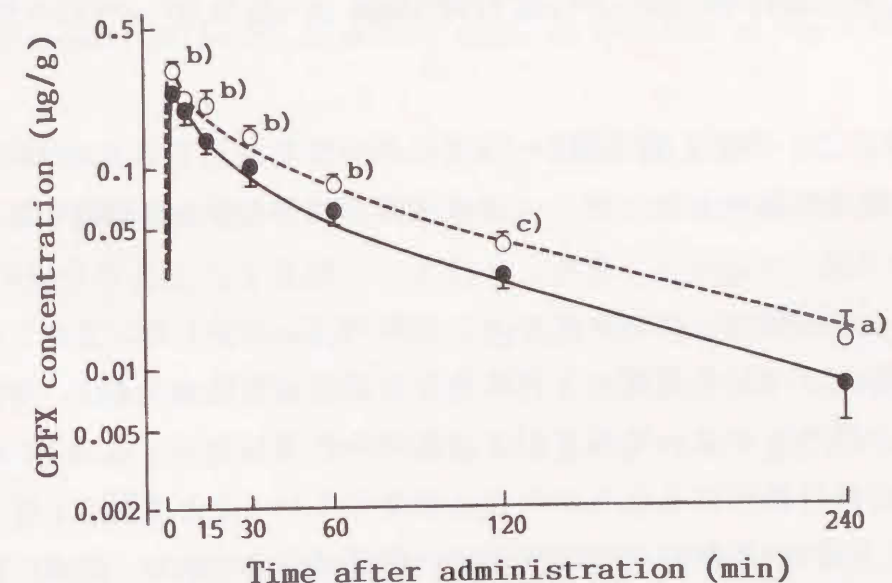


Fig. 10. Brain Concentration-Time Courses of CPFX after Bolus Intravenous Administration (10 mg/kg) with (○) or without (●) FNB (20 mg/kg) in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 7 rats. The lines represent the computer-fitted curves for the mean data. Significantly different from CPFX alone at a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$ or c) $p < 0.001$.

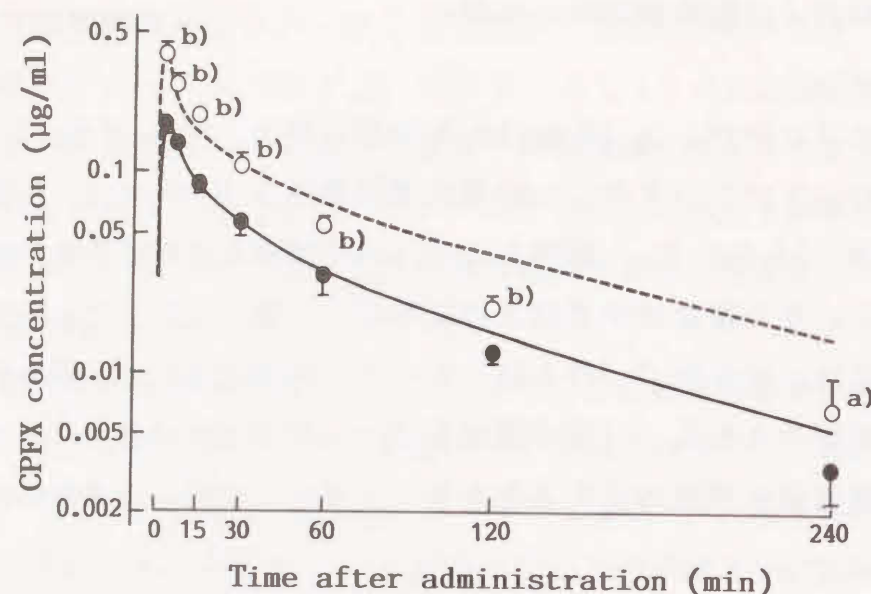


Fig. 11. CSF Concentration-Time Courses of CPFX after Bolus Intravenous Administration (10 mg/kg) with (○) or without (●) FNB (20 mg/kg) in Rats

Each point and vertical bar indicate the mean and S.D. of 7 rats. The lines represent the computer-fitted curves for the mean data. Significantly different from CPFX alone at a) $p < 0.05$ or b) $p < 0.001$.

C_e/C_f 比については、投与後3~60分においてフェンブフェンの併用による顕著な増大が認められたが、120分以降では単独群と併用群で差はなかった。

これらの結果は、フェンブフェンの併用により生じたシプロフロキサシンの脳およびCSF中濃度の上昇すなわち中枢移行性の亢進は、単に血清中濃度の上昇のみによって引き起こされたものではなく、シプロフロキサシンの中枢移行過程にも何らかの変化が生じていることを強く示唆している。さらに、この中枢移行過程の変化は一過性のものであり、血液-脳あるいは血液-CSF関門の不可逆的な損傷は生じていないと考えられる。

そこで、生理学的薬物速度論の手法を用いて、シプロフロキサシンの中枢移行性がフェンブフェン併用により亢進する機序を解明することを試みた。単回静注後の薬物の血液-脳関門透過性を評価するモデルは、Ohnoら⁴⁶⁾あるいはRapoportら^{47, 48)}によって構築されている。このモデルを

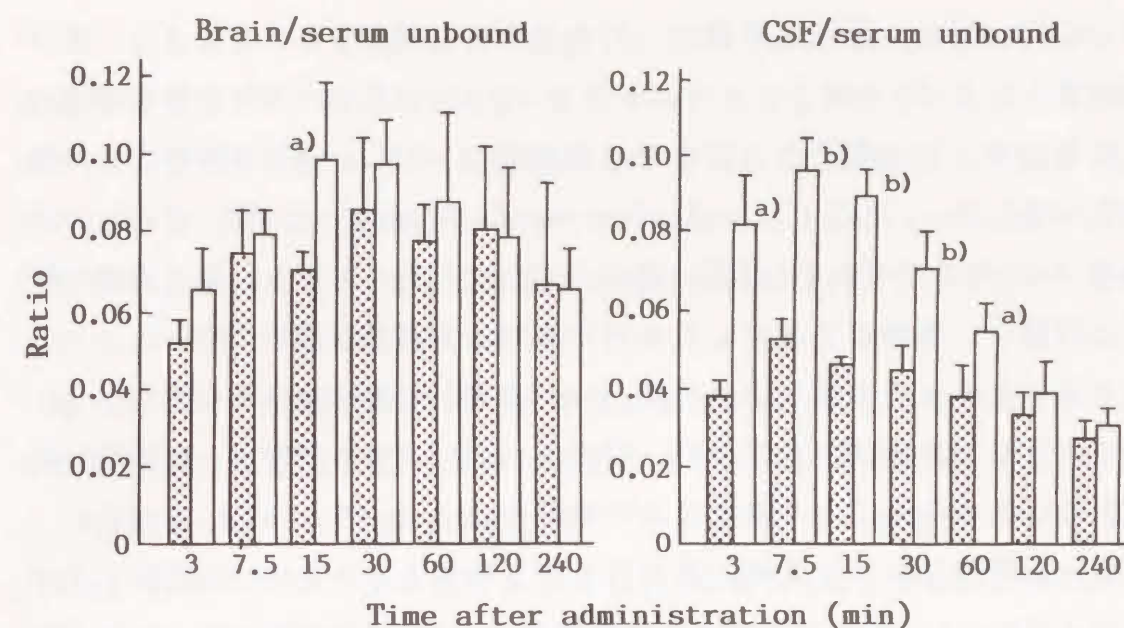


Fig. 12. Ratio of CPFX Concentration in Brain or CSF to the Serum Unbound Concentration after Bolus Intravenous Administration (10 mg/kg) with (□) or without (▤) FNB (20 mg/kg) in Rats

Each column and vertical bar indicate the mean and S.D. of 7 rats. Significantly different from CPFX alone at a) $p < 0.01$ or b) $p < 0.001$.

基に、血清中の非結合形薬物のみが血液-脳関門を通過できること、および(IV-1)で明らかなように投与後時間と共にシプロフロキサシンの蛋白結合率が変化することを考慮し、各時点で測定した非結合形濃度を解析に用いた。Fig. 10に示したように、脳内濃度のあてはめ曲線は、単独群・併用群とも測定値に良く一致しており、シプロフロキサシンの脳内移行はこのモデル式(実験の部 p.47 参照)でよく表わされることが示唆された。

薬物の血液-CSF関門透過性を評価するため、CollinsとDedrick⁴⁹⁾およびKarolら⁵⁰⁾は、脈絡叢における薬物の受動拡散によるCSF中への移行およびCSFの流れ(bulk flow)によるCSFから血液中への消失を考慮したモデルを構築した。しかし、多くの薬物、たとえば β -ラクタム系抗生物質^{51, 52)}やシメチジン^{53, 54)}などについて、脈絡叢におけるCSFから血液中への能動的なefflux過程の存在が想定されている。Satoら³⁴⁾

は、この efflux 過程を考慮にいれたモデルを構築することにより、オフロキサシンと NY-198 (ロメフロキサシン) の CSF 中への移行性を評価し、これらのキノロン剤にも CSF からの能動的な efflux 過程が存在する可能性を示唆した。そこで、シプロフロキサシンの血液-CSF間の移行性の評価を Satoらのモデル³⁴⁾を用いて行うことにした。ただし、脳内濃度の解析と同様に、各時点で測定した血清中非結合形濃度を解析に用いた。

上述した各モデル式(実験の部 p.47 参照)に静注後各時点でのシプロフロキサシンの血清中非結合形、脳内ならびに CSF中濃度データの平均値をあてはめることにより算定した中枢移行パラメータをTable Xに示す。血液-脳関門における薬物の透過性を表す指標となる見かけの拡散クリアランス PA_b は、フェンブフェンの併用により約1.2倍になった。また、脳全容積に対する薬物が分布しうる容積の割合を示す分布容積比 V_e も、フェンブフェン併用時には増大した。 V_e は脳内での薬物の分布挙動を推定する上で重要なパラメータである。⁴⁶⁾ 脳細胞外液の容積は脳湿重量の約15

Table X. Pharmacokinetic Parameters of CPFX for Transport in Brain and CSF after Bolus Intravenous Administration of CPFX with or without FNB to Seven Rats

Tissue	Parameter	CPFX alone	With FNB
Brain	PA_b ml/min $\times 10^{-2}$	3.64 \pm 0.41	4.38 \pm 0.76 ^{a)}
	V_e $\times 10^{-2}$	6.51 \pm 0.26	7.75 \pm 0.44 ^{b)}
CSF	PA_c ml/min $\times 10^{-3}$	0.983 \pm 0.340	6.11 \pm 4.89 ^{a)}
	CL_{eff} ml/min $\times 10^{-2}$	7.54 \pm 0.86	10.9 \pm 6.6

Parameters are estimated by program MULTI [Weight(i)=1/ C_i , where C is CPFX concentration in brain or CSF].¹⁸⁾ Each value represents the mean \pm S.D. of estimated parameters. Significantly different from CPFX alone at a)p<0.05 or b)p<0.001. PA_b , PA_c , apparent diffusional clearances between blood and brain, and between blood and CSF; V_e , ratio of brain volume into which CPFX distributes to the total brain volume; CL_{eff} , uni-directional active efflux clearance from CSF to blood.

~25% であるとされており,⁵⁵⁾ 脳の extracellular space のみに分布する薬物の場合、 V_e の値はおよそ 0.15~0.25になると考えられる。単独群のシプロフロキサシンの V_e は約 0.065 であり、この値の 1/2 以下であることから、仮にシプロフロキサシンが脳の extracellular space のみに分布するとしても、何らかの機構で脳外へ汲み出されていることが推察される。

また、CSF への移行パラメータの収束値は、そのばらつきが大きかったが、脈絡叢における薬物の見かけの拡散クリアランス PA_c は フェンブフェンの併用により約 6倍に増加した。一方、CSF から血液中への active efflux 過程のクリアランスである CL_{eff} に関しては、単独群と併用群で有意差が認められなかった。この結果から、フェンブフェンによる血液-CSF関門の透過性の亢進は、脈絡叢でのシプロフロキサシンの拡散速度の増大によって生じている可能性が示唆された。

IV-3 まとめ

本章の結果から、フェンブフェンの併用はシプロフロキサシンの血中濃度を上昇させるだけでなく、この薬物の血液-脳関門あるいは血液-CSF関門の透過性を亢進させることにより、その中枢神経系への移行を増大させることが示唆された。GABA の受容体への結合に対するキノロン剤の阻害作用は濃度依存的に生じることが報告されている。⁹⁾ フェンブフェンの併用はシプロフロキサシンの中枢移行性を増大させ、中枢神経系におけるシプロフロキサシンの濃度を上昇させるため、キノロン剤の有する GABA の受容体結合に対する阻害作用は増強されと考えられる。その結果として、両薬物併用時には痙攣発作が誘発されるものと考えられる。すなわち、ニューキノロン剤とフェンブフェンの併用時に報告されている痙攣発作の誘発には、本章で明らかとなったニューキノロン剤の中枢神経系への移行亢進という薬物動態学的な相互作用が関与していることが示唆された。この相互作用が、ニューキノロン剤による脳内 GABA の受容体への結合阻害

を増強するというフェンブフェンあるいはフェルピナクの薬力学的相互作用¹⁰⁾と相まって、キノロン剤の中樞毒性をさらに増幅するものと考えられる。

系 吉 論

本研究では、静注後のピリドンカルボン酸系抗菌剤（キノロン剤）およびフェンブフェンの体内動態に及ぼす両薬物併用の影響をラットを用いて検討した。さらに、腎クリアランス法により、フェンブフェン併用によるキノロン剤の体内動態変化の機序について検討を加えた。また、痙攣発現と直接関係のある中樞へのキノロン剤の移行性に及ぼすフェンブフェンの影響についても検討した。その結果、以下に示す知見が得られた。

1. シプロフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシンおよびオフロキサシンの血中動態に及ぼすフェンブフェンの影響

ラットに、シプロフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシンあるいはオフロキサシンを単回急速静注したときの血漿中の各キノロン剤濃度はいずれも二指数関数的な消失挙動を示した。フェンブフェンを同時投与すると、いずれのキノロン剤についても消失相における血漿中濃度の上昇が認められた。オフロキサシン以外のキノロン剤では、フェンブフェンの併用により消失相の半減期が延長し、特にシプロフロキサシンで最も延長した。オフロキサシンでは、フェンブフェン併用による半減期の延長は認められなかったが、全身クリアランスが有意に低下した。シプロフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシンおよびオフロキサシンの血清蛋白への結合率は、それぞれ 22～25%，31～35%，33～36%および 28～32%であった。フェンブフェンの併用により、エノキサシン、ノルフロキサシンおよびオフロキサシンの結合率が低下する場合が認められたが、その程度はわずかであった。シプロフロキサシンの結合率にはフェンブフェン併用の影響は認められなかった。

これらのキノロン剤とフェンブフェン併用時に認められたキノロン剤の血漿中濃度の上昇および蛋白結合率の低下傾向という薬物動態学的相互作用の存在は、中樞毒性を有するキノロン剤の中樞神経系への移行を増大させることにつながるもので、両薬物の併用による痙攣誘発に関与していると

考えられる。

2. フェンブフェンおよびフェルピナクの前中動態に及ぼすニューキノロン剤の影響

ラットにフェンブフェンを単回急速静注した後のフェンブフェンの血漿中濃度は二指数関数的に推移し、きわめて速やかな消失挙動を示した。これに対応して、フェルピナクの前中濃度は、フェンブフェン静注後速やかに上昇し、最高値到達後は比較的緩やかに低下した。シプロフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシンあるいはオフロキサシンの併用により、フェンブフェンおよびフェルピナクの前中濃度推移ならびに速度論的パラメータに変化は全く生じなかった。ラットにフェンブフェンを単回急速静注した後のフェンブフェンおよびフェルピナクの前清蛋白への結合率は、98～99%であった。この値も、シプロフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシンあるいはオフロキサシンの併用により変化しなかった。

したがって、フェンブフェンおよびフェルピナクの前中動態（分布・代謝・排泄過程）は併用されたニューキノロン剤によって全く影響を受けないことが明らかとなった。

3. シプロフロキサシンの腎・胆汁中排泄におよぼすフェンブフェンの影響

ラットにシプロフロキサシンを静注した後 0～180分 の未変化体の尿中累積排泄率は、フェンブフェンの併用により有意に低下したが、胆汁中累積排泄率に関してはフェンブフェンの影響は認められなかった。シプロフロキサシンの腎クリアランスは、フェンブフェンの併用によって約 20%低下する傾向を示した。この影響は、フェンブフェン（あるいはフェルピナク）自体によるものではなく、その尿中代謝物である 4'-水酸化体などによるものと推察された。一方、胆汁中排泄クリアランスは腎クリアランスの約 1/10 であり、全身クリアランスへの寄与は小さく、さらにフェンブフェンの併用による変化も認められなかった。

これらのことから、フェンブフェンの併用時に観察されたシプロフロキサシンの血漿中からの消失の遅延には、併用によるシプロフロキサシンの尿中排泄の低下が関与していることが示唆された。

4. シプロフロキサシンの脳および脳脊髄液中への移行に及ぼすフェンブフェンの影響

ラットに単回急速静注時の血清中からのシプロフロキサシンの消失はフェンブフェンの併用により明らかに遅延し、血清中シプロフロキサシン濃度が上昇したが、シプロフロキサシンの非結合形分率に対するフェンブフェンの影響は認められなかった。脳および CSF中のシプロフロキサシン濃度は投与後速やかに最高値を示し、以後、血清中濃度と共に低下した。フェンブフェンの併用時には、脳および CSF中濃度の上昇が認められた。さらに、併用時の脳/血清中非結合形濃度比ならびに CSF/血清中非結合形濃度比は単独群に比較して高値を示した。したがって、フェンブフェン併用時の脳および CSF中シプロフロキサシン濃度の上昇すなわち中枢移行性の亢進は、その血清中濃度の上昇だけでは説明できず、シプロフロキサシンの中枢移行過程に変化が生じていることを強く示唆した。

シプロフロキサシンの中枢移行動態を評価するために、生理学的モデルによる解析を行った。血液-脳間の移行・分布パラメータ PA_b 、 V_b および血液-CSF間の移行パラメータ PA_c はフェンブフェンの併用により約 1.2～6倍に増大した。これらの結果から、フェンブフェンの併用はシプロフロキサシンの血清中濃度を上昇させ、さらに血液-脳あるいは血液-CSF関門の透過性を亢進させることにより、この薬物の中枢神経系への移行を増大させる可能性が示唆された。

以上の知見より、i) ニューキノロン剤とフェンブフェンの併用により、ニューキノロン剤の前中濃度は上昇するが、フェンブフェンおよびフェルピナクの前中動態は変化しないこと、ii) ニューキノロン剤の前中濃度の上昇は、主としてフェンブフェン併用によるキノロン剤の尿中排泄の

低下によるものであること， iii) フェンブフェンの併用により中枢神経系への移行性が亢進することにより，シプロフロキサシンの脳および CSF 中濃度は上昇することが明らかとなった．したがって，フェンブフェンの併用は，ニューキノロン剤の血中動態ならびに中枢移行動態を変化させ，中枢神経系におけるその濃度を上昇させるため，ニューキノロン剤の有する中枢神経系の副作用，すなわち痙攣発作を誘発すると考えられる．

本研究によって明らかとなったニューキノロン剤とフェンブフェンの薬物動態学的な相互作用は，両薬物の併用時に報告されている痙攣発作誘発のメカニズムの一つであると考ええる．

実験の部

1. 実験材料

1-1 化合物

塩酸シプロフロキサシン，エノキサシン，ノルフロキサシンおよびオフロキサシンは，それぞれバイエル AG，大日本製薬(株)，杏林製薬(株) および第一製薬(株)より供与されたものを使用した．フェンブフェンおよびフェルピナクはともに日本レダリー(株)より供与されたものを用いた．他の試薬はすべて市販特級品あるいは液体クロマトグラフ用を用いた．

1-2 実験動物

9～11週令の Wistar系雄性ラット（日本エスエルシー(株)，ただし第I章・第II章のシプロフロキサシンに関する実験ならびに第III章の実験については日本クレア(株)）を用い，Uptonの方法⁵⁶⁾にしたがい，軽いエーテル麻醉下，右頸静脈にカニュレ（シラスコン医療用チューブ SH No.0タイプ，ダウコーニング(株)）を施した．術後は一匹ずつ個別のケージで飼育し，摂水ならびに摂食は自由とした．薬物の投与はカニュレーション後，少なくとも 15時間以上経過してから行った．

2. 動物実験操作

2-1 血漿中濃度測定実験¹⁴⁻¹⁷⁾

塩酸シプロフロキサシンは蒸留水で溶解し，シプロフロキサシンとして 10 mg/ml の溶液を調製した．エノキサシン，ノルフロキサシン，オフロキサシンおよびフェンブフェンは等張リン酸塩緩衝液 (pH 7.4) - 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 (55:45) で溶解し，10 mg/ml の溶液を調製した．キノロン剤単独投与群には，薬物溶液 0.5 ml/kg (5 mg/kg) を等張リン酸塩緩衝液 (pH 7.4) - 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 (55:45) 1.0 ml/kg と

同時に投与した。フェンブフェン単独投与群には、薬物溶液 1.0 ml/kg (10 mg/kg) を 0.5 ml/kg の等張リン酸塩緩衝液 (pH 7.4) - 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 (55:45) あるいは 0.029N 塩酸と同時に投与した。併用群には両薬物溶液を同時に投与した。投与はいずれも頸静脈カニュレからの急速静注により行った。

薬物投与後 15時間まで経時的に頸静脈カニュレより血液約 130 μ l を採取し、ヘパリン処理 (血液 0.1 ml あたり 1 単位) 後、10,000rpm, 5分間の遠心分離により血漿 50 μ l を得た。HPLC法⁵⁷⁻⁶⁰⁾により血漿中のキノロン剤、フェンブフェンおよびフェルピナクを同時定量した。

2-2 血清蛋白結合実験¹⁴⁻¹⁷⁾

2-2-1 In-vivo 実験

(2-1) に準じて薬物を投与し、3および 45 (あるいは 60) 分後に頸静脈カニュレより約 2.5 ml の血液をガラス試験管に採取した。3,000rpm で 5分間遠心分離した後、血清分離補助具ヒブリチン (高園産業^(株)) を試験管に投入して再度遠心分離を行うことにより、血清を分離した。血清の一部 (約 0.8 ml) を 35℃, 4,000rpm で 15分間限外濾過 (Amicon MPS-3, グレースジャパン^(株)) し、濾液を得た。血清ならびに濾液中のキノロン剤、フェンブフェンおよびフェルピナクを HPLC法⁵⁷⁻⁶⁰⁾により同時定量し、各薬物の結合形分率を求めた。なお、濾液中の蛋白濃度を Lowry らの方法⁶¹⁾ にしたがって測定することにより、濾液中への血清蛋白の漏出がないことを確認した。

2-2-2 In-vitro 実験

ラット頸静脈にカニュレを挿入し、エーテル麻酔から覚醒後、カニュレより血液 5~10 ml をガラス試験管に採取した。(2-2-1) に準じて血液から血清を分離した。得られたコントロール血清にキノロン剤、フェンブフェンおよびフェルピナクをそれぞれ単独で、あるいは 3薬物同時に添加 (各薬物 2濃度水準にて) し、37℃で10分間インキュベーションした。こ

の薬物添加血清を用いて、限外濾過法および平衡透析法により各薬物の血清蛋白結合率を測定した。限外濾過法は (2-2-1) で述べた方法にしたがって行った。平衡透析法には、アクリルプラスチック製の透析セル (アベ科学) に透析膜 Spectra/por II (分画分子量 12,000~14,000, Spectrum Med. Ind.) を装着したものを使用した。透析膜をはさんで 0.5 ml の薬物添加血清と同容量の Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4) をそれぞれ入れ、温浴中 37℃で 8時間振とうした。透析後、血清ならびに透析液中のキノロン剤、フェンブフェンおよびフェルピナクを HPLC法⁵⁷⁻⁶⁰⁾により同時定量し、各薬物の結合形分率を求めた。透析前後の血清中のアルブミン濃度を Lowry らの方法⁶¹⁾ にしたがって測定することにより、透析中に生じる試料の容積変化を補正した。

2-3 腎および胆汁中排泄クリアランス実験¹⁴⁾

頸静脈カニュレを施したラットの陰茎を結紮後、エーテル麻酔下開腹し、膀胱および胆管にそれぞれ PE-50 および PE-10 ポリエチレンチューブ (イントラメディック, ベクトン・ディッキンソン^(株)) を挿入した。ボールマーンケージ (夏目製作所^(株)) に保定し、術後 60 分以上経過し麻酔から完全に覚醒してから、(2-1) に準じて薬物を投与した。薬物投与後 0-60 分, 60-90 分, 90-120 分, 120-150 分 および 150-180 分の 5 区間で尿および胆汁を採取した。各試料の容積 (= 重量) を測定した後、1 ml の生理食塩液を加えて希釈した。血液は尿・胆汁採取区間の midpoint の 2 分前に頸静脈カニュレより約 130 μ l を採取し、ヘパリン処理 (血液 0.1 ml あたり 1 単位) をした後、10,000rpm, 5分間の遠心分離により血漿 50 μ l を得た。HPLC法¹⁴⁾により血漿、尿および胆汁中のシプロフロキサシン濃度を測定した。

2-4 脳および脳脊髄液中濃度測定実験⁴⁵⁾

塩酸シプロフロキサシンは蒸留水で、フェンブフェンは等張リン酸塩緩衝液 (pH 7.4) - 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 (4:6) で溶解し、それぞれ

20 mg/ml (シプロフロキサシンとして) および 40 mg/3 ml の溶液を調製した。シプロフロキサシン単独投与群には、薬物溶液 0.5 ml/kg (10 mg/kg) を等張リン酸塩緩衝液 (pH 7.4) - 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 (4:6) 1.5 ml/kg と同時に投与した。併用群には、シプロフロキサシン溶液 0.5 ml/kg (10 mg/kg) とフェンブフェン溶液 1.5 ml/kg (20 mg/kg) を同時投与した。投与はいずれも頸静脈カニューレからの急速静注により行った。

ラットに薬物を投与後、3, 7.5, 15, 30, 60, 120 あるいは 240分に軽いエーテル麻酔下、Chou と Levy の方法⁶²⁾ に準じて大槽穿刺法により約 50~100 μ l の CSF を採取した。その直後に頸静脈カニューレより約 1~2 ml の血液を採取した。この血液 200 μ l に同量の蒸留水を加え、激しく攪拌することにより溶血させた。残りの血液は (2-2-1) に準じて血清に分離し、その一部を限外濾過した。採血後、速やかに頭部へのマイクロ波照射 (東芝マイクロウェーブ・アプリケーション Model TMW-6402A, 約 5kW, 0.8~1.0秒照射) を行うことによりラットを屠殺し、全脳を摘出した。硬膜およびくも膜下血管を除去した後、脳湿重量を測定した。

試料中のシプロフロキサシンの定量は HPLC法⁶³⁾ により行った。

3. 定量操作

3-1 血漿, 血清, 透析液ならびに限外濾過濾液中のニューキノロン剤, フェンブフェンおよびフェルピナクの同時定量⁵⁷⁻⁶⁰⁾

Katagiriら⁵⁷⁻⁵⁹⁾ および Naoraら⁶⁰⁾ の方法により、血漿, 血清, 透析液ならびに限外濾過濾液中のキノロン剤 (エノキサシン, ノルフロキサシン, オフロキサシンあるいはシプロフロキサシン), フェンブフェンおよびフェルピナクを同時定量した。

試料 50 μ l を遠心沈澱管にとり、これに 0.1M リン酸二カリウム (pH 7.0) 1 ml と内部標準物質 (ナリジクス酸, N-フェニルアントラニル酸) 溶液 100 μ l を添加、攪拌した。この混液にジクロロメタン-イソアミル

アルコール (9:1) 3 ml を加え、10分間激しく振とうした後、3,500rpm で10分間遠心分離した。有機層 2 ml を別の試験管に移し、窒素気流下 40℃で蒸発乾固した。残渣にメタノール-0.05N 水酸化ナトリウム (2:1) 100 μ l を加えて再溶解し、その 10 μ l を HPLCに注入した。

HPLC の装置は、LC-4A型 送液ポンプ (島津製作所製), 7125型 サンプルインジェクタ (レオダイン), SPD-2AS型 波長可変紫外分光検出器, データ処理装置クロマトパック C-R2AX (以上島津製作所製) を用いた。固定相は、長さ 15 cm, 内径 4.6 mm のステンレスカラムに Chemcosorb 5-ODS-H (粒子径 5 μ m, ケムコ製) を充填して用いた。移動相はメタノール-5 mM ラウリル硫酸ナトリウム (2:1, 85%リン酸で pH 2.5に調整) を用いた。ただし、シプロフロキサシン定量の際は移動相の pH を 2.35 に調整した。流速は 0.6 ml/min, カラム温度は 40℃に設定した。この条件での各物質の保持時間は、シプロフロキサシン 6.2分, エノキサシン 6.2分, ノルフロキサシン 6.5分, オフロキサシン 5.9分, フェンブフェン約 9分, フェルピナク約10分, ナリジクス酸 5.0分, N-フェニルアントラニル酸約 15~16分であった。測定波長は、試料注入後 8分までは各キノロン剤の極大吸収波長 (シプロフロキサシン・エノキサシン, 275 nm: ノルフロキサシン, 284 nm: オフロキサシン, 300 nm) に、それ以後は 275 nm に設定し、検出感度は 0.01AUFs とした。

定量は、キノロン剤/ナリジクス酸およびフェンブフェンあるいはフェルピナク/N-フェニルアントラニル酸のピーク高さ比により予め各試料毎に作成した検量線を用いて行った。

3-2 シプロフロキサシンの血漿, 尿および胆汁中濃度の測定¹⁴⁾

血漿, 尿 および胆汁からのシプロフロキサシンの抽出は (3-1) にしたがって行った。内部標準物質としてピペミド酸を用いた。

HPLC の装置は、LC-4A型 送液ポンプ, 7125型 サンプルインジェクタ, RF-530型 けい光検出器 (島津製作所製), データ処理装置クロマトパック C-R2AX を用いた。固定相は、長さ 15 cm, 内径 4.6 mm のステンレス

カラムに Chemcosorb 5-ODS-H を充填して用いた。移動相は 2 mM ラウリル硫酸ナトリウムを含有したメタノール-0.01M リン酸-カリウム (3:2, 85%リン酸で pH 2.5 に調整) を用いた。流速は 0.8 ml/min, カラム温度は 40℃に設定した。測定は励起波長 277 nm, けい光波長 445nm で行った。

シプロフロキサシン/ピペミド酸のピーク面積比により予め試料毎に作成した検量線を用いて, シプロフロキサシン濃度を測定した。

3-3 シプロフロキサシンの脳および脳脊髄液中濃度の測定⁶³⁾

脳および CSF中のシプロフロキサシンの定量は, Katagiriら⁶³⁾の方法にしたがって行った。

全脳にその 2倍量 (v/w) の生理食塩液を加え, 氷冷下ホモジナイズした。このホモジネート 300 μ l を遠心沈澱管にとり, 0.2M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) 0.5 ml および内部標準物質溶液 (ピペミド酸 0.5 μ g/ml) 100 μ l を添加し, よく攪拌した後, ジエチルエーテル 3 ml を加えて 5分間激しく振とうした。4℃, 3,000rpmで 5分間遠心分離した後, エーテル層を除去し, 水層に硫酸アンモニウム 1 gおよびクロロホルム-イソプロピルアルコール (9:1) 5 ml を加えて 20分間激しく振とうした。3,500 rpm で 5分間遠心分離した後, 有機層 4 ml を別の試験管に移し, 窒素気流下 40℃で蒸発乾固した。残渣にメタノール-0.05N 水酸化ナトリウム (3:2) 300 μ l を加えて, 約 15分間激しく攪拌した後, 0.45 μ m のメンブランフィルターで濾過し, 濾液 10 μ l を HPLC に注入した。CSFには, その一定量にピペミド酸 (0.5 μ g/ml) を含む同容量の 0.05N 水酸化ナトリウムを加えて混和し, その 10 μ l を HPLC に注入した。

HPLC の装置は (3-2) と同様に設定した。固定相として, Wakosil 5C18 (和光純薬工業株) を ステンレスカラム (長さ 15 cm, 内径 4.6 mm) に充填したものをを用い, 移動相は, 2 mM ラウリル硫酸ナトリウムを含有したメタノール-0.02M リン酸-カリウム (3:2, 85%リン酸で pH 2.5 に調整) を用いた。その他の条件は (3-2) に準じた。

シプロフロキサシン/ピペミド酸のピーク面積比により予め試料毎に作成した検量線を用いて, シプロフロキサシン濃度を測定した。

4. データ解析

4-1 ニューキノロン剤およびフェンブフェンの血漿中濃度

キノロン剤およびフェンブフェンの 血漿中濃度(C_p)-時間(t)データは次に示す 2-コンパートメントモデル を用いて解析した。

$$C_p = A \cdot \exp(-\alpha t) + B \cdot \exp(-\beta t)$$

ただし, A , B , α および β はハイブリッド・パラメータである。

Yamaokaらの非線形最小二乗法プログラム (MULTI)¹⁸⁾ を用いて, 血漿中濃度-時間データのモデル式へのあてはめを行った。得られた A , B , α および β を用いて個々のラットについてのキノロン剤およびフェンブフェンの速度論的パラメータを次式により算出した。

$$t_{1/2\beta} = 0.693/\beta$$

$$AUC = A/\alpha + B/\beta$$

$$CL = D/AUC$$

$$k_{21} = (A\beta + B\alpha)/(A+B)$$

$$k_e = \alpha\beta/k_{21}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_e$$

$$V_1 = D/(A+B)$$

$$V_2 = k_{12}V_1/k_{21}$$

ここで, $t_{1/2\beta}$ は β 相における血漿中消失半減期, AUC は血漿中濃度-時間曲線下面積, CL は全身クリアランス, D は投与量, k_{12} および k_{21} はそれぞれ 2-コンパートメントモデルにおける 中央コンパートメントから

末梢コンパートメントへ，および末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの分布速度定数， k_e は中央コンパートメントからの一次消失速度定数， V_1 および V_2 はそれぞれ中央コンパートメントおよび末梢コンパートメントの分布容積を示す．

4-2 フェルピナクの血漿中濃度

フェルピナクの血漿中濃度－時間データの解析は，一次の代謝過程を含む1-コンパートメントモデルにより行った．ラットにおいて，投与されたフェンブフェンは，ほとんど完全にフェルピナクに変換されることが報告されているので，⁴²⁾ 代謝率は1.0とした．

$$C_P = k_m \cdot D \cdot M_m [\exp(-k_{(m)}t) - \exp(-k_m t)] / [M_P \cdot V_d (k_m - k_{(m)})]$$

ここで， k_m および $k_{(m)}$ はそれぞれフェルピナクの生成および消失速度定数， D は親化合物（フェンブフェン）の投与量， M_P および M_m はそれぞれ親化合物および代謝生成物（フェルピナク）の分子量， V_d はフェルピナクの見かけの分布容積を示す．

Yamaokaらの非線形最小二乗法プログラム (MULTI) ¹⁸⁾ を用いて，個々のラットから得られた血漿中濃度－時間データのモデル式へのあてはめを行った．フェルピナクの数値論的パラメータは次式により算出した．

$$t_{1/2} = 0.693/k_{(m)}$$

$$t_{max} = \ln(k_m/k_{(m)}) / (k_m - k_{(m)})$$

$$C_{max} = D \cdot M_m \cdot \exp(-k_{(m)} t_{max}) / (M_P \cdot V_d)$$

$$AUC = D \cdot M_m / (M_P \cdot V_d \cdot k_{(m)})$$

$$CL = D \cdot M_m / (M_P \cdot AUC)$$

ここで， $t_{1/2}$ は血漿中消失半減期， t_{max} は最高血漿中濃度到達時間， C_{max} は最高血漿中濃度を示す．

4-3 腎および胆汁中排泄クリアランス

シプロフロキサシンの腎クリアランス (CL_R) および 胆汁中排泄クリアランス (CL_B) はクリアランスの概念に基づき，次式により算出した．

$$CL_R = C_U \cdot V_U / (C_P \cdot W)$$

$$CL_B = C_B \cdot V_B / (C_P \cdot W)$$

ここで， C_U および C_B はそれぞれ尿および胆汁中のシプロフロキサシン濃度， V_U および V_B はそれぞれ単位時間当りの尿および胆汁流量， W はラット体重を示す．

4-4 中枢移行動態

シプロフロキサシンの中枢移行動態の解析は，血液から中枢神経系への influx および 中枢神経系から血液中への efflux 過程を考慮した生理学的モデル³⁴⁾により行った．

$$\text{モデル式: } V_b \cdot dC_b/dt = PA_b(C_f - C_b/V_e)$$

$$V_c \cdot dC_c/dt = PA_c(C_f - C_c) + Q_c(C_f - C_c) - CL_{eff} \cdot C_c$$

ここで， V_b および V_c はそれぞれ脳およびCSFの容積； C_b ， C_c および C_f はそれぞれシプロフロキサシンの脳内，CSF中および血清中非結合形濃度； PA_b および PA_c はそれぞれ血液－脳および血液－CSF間の見かけの拡散クリアランス； V_e はシプロフロキサシンの脳内分布容積比； Q_c はCSFの生成速度； CL_{eff} はシプロフロキサシンのCSFから血液への単一方向のefflux クリアランスを示す．

なお，脳内シプロフロキサシン濃度は脳内血液容積と各時点の全血中薬物濃度を用いて補正した．Rapoportら⁴⁷⁾によって報告された脳各部分の血液容積およびGlowinskiとIversen⁶⁴⁾により報告された脳各部重量から，脳内血液容積は0.0243 ml/gとした．実験に用いたラットから採取し

た全ての脳の平均値を求め (= 1.80 ml), それを V_b の値とした. また, V_c は Satoら³⁴⁾ によって算定された値と本実験に用いた動物の平均体重より, 0.180 ml とした. Q_c については, Cserr⁶⁵⁾ により報告されている値 0.0022 ml/min を用いた.

4-5 統計処理

各データの有意差検定は Student の t -検定により行った.

引用文献

- 1) M. Neuman, Clin. Pharmacokinet., 14, 96 (1988).
- 2) R. Janknegt, Pharm. Weekbl. Sci. Ed., 8, 1 (1986).
- 3) A. E. Sloboda, E. L. Tolman, A. C. Osterberg and J. Panagides, Arzneim.-Forsch., 30, 716 (1980).
- 4) 厚生省薬務局安全課, 医薬品副作用情報 No.81, p.1 (1986).
- 5) 森田 大, 前村憲太郎, 酒井泰彦, 金田能尚, 日内会誌, 77, 744 (1988).
- 6) 厚生省薬務局安全課, 医薬品副作用情報 No.98, p.2 (1989).
- 7) 平井嗣郎, 田中啓一, 牧野伸治, 成田弘和, 薬誌, 109, 119 (1989).
- 8) 竹尾 剛, 渋谷統寿, 本村政勝, 金沢 一, 穴戸春美, Chemotherapy (Tokyo), 37, 1154 (1989).
- 9) A. Tsuji, H. Sato, Y. Kume, I. Tamai, E. Okezaki, O. Nagata and H. Kato, Antimicrob. Agents Chemother., 32, 190 (1988).
- 10) A. Tsuji, H. Sato, E. Okezaki, O. Nagata and H. Kato, Biochem. Pharmacol., 37, 4408 (1988).
- 11) 赤池紀扶, 月刊薬事, 32, 41 (1990).
- 12) K. Akahane, M. Sekiguchi, T. Une and Y. Osada, Antimicrob. Agents Chemother., 33, 1704 (1989).
- 13) 野崎正勝, 化学療法の領域, 7, 64 (1991).
- 14) K. Naora, Y. Katagiri, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, J. Pharm. Pharmacol., 42, 704 (1990).
- 15) K. Naora, Y. Katagiri, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, J. Pharmacobio-Dyn., 13, 90 (1990).
- 16) Y. Katagiri, N. Ichikawa, K. Naora, M. Hayashibara and K. Iwamoto, Jpn. J. Hosp. Pharm., 15, 427 (1989).
- 17) Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, J. Pharm. Pharmacol., 41, 717 (1989).

- 18) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa and T. Uno, J. Pharmacobio-Dyn., 4, 879 (1981).
- 19) H. Akaike, IEEE Trans. Automat. Control, 19, 716 (1974).
- 20) 藤井敏彦, 古川日出男, 吉田耕治, 宮崎 亀, 橋本昌久, Chemotherapy (Tokyo), 32 (S-3), 117 (1984).
- 21) K. Chiba, S. Nishimura, S. Kikuchi, N. Higuchi, S. Miyazaki and M. Takada, Chem. Pharm. Bull., 33, 5100 (1985).
- 22) K. Chiba, S. Kikuchi, N. Higuchi, S. Miyazaki and M. Takada, Chem. Pharm. Bull., 34, 4389 (1986).
- 23) F. S. Chiccarelli, H. J. Eisner and G. E. Van Lear, Arzneim.-Forsch., 30, 728 (1980).
- 24) A. A. Spector, E. C. Santos, J. D. Ashbrook and J.E. Fletcher, Ann. N. Y. Acad. Sci., 226, 247 (1973).
- 25) K. M. Giacomini, S. E. Swezey, J. C. Giacomini and T. F. Blaschke, Life Sci., 27, 771 (1980).
- 26) G. Sudlow, D. J. Birkett and D. N. Wade, Mol. Pharmacol., 11, 824 (1975).
- 27) G. Sudlow, D. J. Birkett and D. N. Wade, Mol. Pharmacol., 12, 1052 (1976).
- 28) E. Okezaki, T. Terasaki, M. Nakamura, O. Nagata, H. Kato and A. Tsuji, J. Pharm. Sci., 78, 504 (1989).
- 29) 山口俊和, 鈴木玲子, 関根 豊, Chemotherapy (Tokyo), 32 (S-3), 103 (1984).
- 30) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉, Chemotherapy (Tokyo), 29 (S-4), 119 (1981).
- 31) 岡崎 治, 倉田忠司, 橋本浩一, 須藤賢一, 津村光義, 立澤晴男, Chemotherapy (Tokyo), 32 (S-1), 1185 (1984).
- 32) S. Nakamura, N. Kurobe, S. Kashimoto, T. Ohue, Y. Takase and M. Shimizu, Antimicrob. Agents Chemother., 24, 54 (1983).

- 33) 川原和也, Chemotherapy (Tokyo), 38, 461 (1990).
- 34) H. Sato, E. Okezaki, S. Yamamoto, O. Nagata, H. Kato and A. Tsuji, J. Pharmacobio-Dyn., 11, 386 (1988).
- 35) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉, Chemotherapy (Tokyo), 29 (S-4), 105 (1981).
- 36) H. M. Siefert, D. Maruhn, W. Maul, D. Förster and W. Ritter, Arzneim.-Forsch., 36, 1496 (1986).
- 37) T. C. Gasser, S. C. Ebert, P. H. Graversen and P. O. Madsen, Antimicrob. Agents Chemother., 31, 709 (1987).
- 38) D. Höffler, A. Dalhoff, W. Gaw, D. Beermann and A. Michl, Eur. J. Clin. Microbiol., 3, 363 (1984).
- 39) W. Wingender, K.-H. Graefe, W. Gau, D. Förster, D. Beermann and P. Schacht, Eur. J. Clin. Microbiol., 3, 355 (1984).
- 40) W. Wingender, D. Beermann, D. Förster, K.-H. Graefe, P. Schacht and V. Scharbrodt, Abstract of 4th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Rhodes (1984).
- 41) J. V. Møller and M.I. Sheikh, Pharmacol. Rev., 34, 315 (1982).
- 42) F. S. Chiccarelli, H. J. Eisner and G. E. Van Lear, Arzneim.-Forsch., 30, 707 (1980).
- 43) P. G. Davey, J. Antimicrob. Chemother., 22 (Suppl.C), 97 (1988).
- 44) M. Neuman, Int. J. Clin. Pharm. Res., 7, 173 (1987).
- 45) K. Naora, Y. Katagiri, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, J. Pharmacol. Exp. Ther., accepted.
- 46) K. Ohno, K. D. Pettigrew and S.I. Rapoport, Am. J. Physiol., 235, H299 (1978).
- 47) S. I. Rapoport, K. Ohno and K. D. Pettigrew, Brain Res., 172, 354 (1979).
- 48) S. I. Rapoport, W. A. Klee, K. D. Pettigrew and K. Ohno,

- Science, 207, 84 (1980).
- 49) J. M. Collins and R. L. Dedrick, Am. J. Physiol., 245, R303 (1983).
- 50) M. D. Karol, P. Veng-Pedersen and R.E. Brashear, J. Pharmacokinetic. Biopharm., 11, 273 (1983).
- 51) R. Spector and A. V. Lorenzo, J. Pharmacol. Exp. Ther., 188, 55 (1974).
- 52) H. Suzuki, Y. Sawada, Y. Sugiyama, T. Iga, M. Hanano and R. Spector, J. Pharmacol. Exp. Ther., 250, 979 (1989).
- 53) H. Suzuki, Y. Sawada, Y. Sugiyama, T. Iga and M. Hanano, J. Pharmacobio-Dyn., 8, 73 (1985).
- 54) H. Suzuki, Y. Sawada, Y. Sugiyama, T. Iga and M. Hanano, Drug Metab. Dispos., 16, 328 (1988).
- 55) V. A. Levin, J. D. Fenstermacher and C. S. Patlak, Am. J. Physiol., 219, 1528 (1970).
- 56) R. A. Upton, J. Pharm. Sci., 64, 112 (1975).
- 57) Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, J. Chromatogr., 431, 135 (1988).
- 58) Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, Jpn. J. Hosp. Pharm., 15, 292 (1989).
- 59) Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, Chem. Pharm. Bull., 37, 2858 (1989).
- 60) K. Naora, Y. Katagiri, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K. Iwamoto, J. Chromatogr., 530, 186 (1990).
- 61) O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr and R. J. Randall, J. Biol. Chem., 193, 265 (1951).
- 62) R. C. Chou and G. Levy, J. Pharmacol. Exp. Ther., 219, 42 (1981).
- 63) Y. Katagiri, K. Naora, N. Ichikawa, M. Hayashibara and K.

- Iwamoto, Chem. Pharm. Bull., 38, 2884 (1990).
- 64) J. Glowinski and L. L. Iversen, J. Neurochem., 13, 655 (1966).
- 65) H. Cserr, Am. J. Physiol., 209, 1219 (1965).

謝 辞

本研究に際し、ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました徳島大学薬学部 際田弘志教授に深甚なる謝意を表します。

また、本論文をご査読していただき、種々の有益なご意見とご校閲を賜りました徳島大学薬学部 寺田 弘教授ならびに守時英喜教授に深謝致します。

本研究を遂行する機会を与えて下さり、終始有益なご指導とご助言を賜りました島根医科大学医学部附属病院薬剤部長 岩本喜久生教授 ならびに副薬剤部長 片桐義博博士に深甚なる感謝の意を表します。




本研究の実験遂行にあたり、動物実験手技のうち大槽穿刺法をご教示下さいました金沢大学薬学部 辻 彰教授ならびに 佐藤 均博士に深謝致します。

また、本研究を遂行するにあたり、共同研究者として多大なご助力を賜りました島根医科大学医学部附属病院薬剤部 林原正和博士ならびに 一川暢宏修士に深く感謝致します。さらに、研究途上種々のご便宜を図って下さいました島根医科大学医学部附属病院薬剤部員諸氏に心から感謝致します。



様式9

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1190 号	氏 名	直良 浩司
審査委員	主 査	際田 弘 夫 	
	副 査	寺田 弘 	
	副 査	寺時 英 喜 	

学位論文題目

ピリドンカルボン酸系抗菌剤とフェンブフェンの併用による痙攣発作誘発の機序に関する薬物動態学的研究

審査結果の要旨

ピリドンカルボン酸系抗菌剤は、その広範囲な抗菌スペクトルおよび強力な抗菌力のため、臨床において各種感染症に対して繁用されているが、中枢神経系への副作用を有することが問題とされている。一方、フェンブフェンは消化管に対する副作用が少ないことから比較的繁用されている非ステロイド性鎮痛消炎解熱剤である。これらの薬物は、炎症や発熱を伴う感染症、すなわち呼吸器・泌尿器感染症などの治療において併用される機会が多い。最近、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の一種であるエノキサシンとフェンブフェンの併用時に重篤な痙攣発作を誘発することが報告され、臨床におけるこれらの薬物の併用に對して注意が喚起されている。

本研究は、これらの薬物の単独投与時と併用時の生体内動態を比較することにより、両薬物の併用時に報告されている痙攣誘発に関する薬物動態学的な要因を解明することを目的としたものである。その結果、フェンブフェンの併用は、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の血中動態ならびに中枢移行動態を変化させ、中枢神経系における濃度を上昇させることにより、その中枢神経系の副作用、すなわち痙攣発作を誘発する可能性があることが示唆された。

本研究で得られた知見は、繁用性の高いこれら薬物の併用時における副作用の発現に関して、薬理学的な相互作用の他に、薬物動態学的な要因が関与する可能性があることを示唆する有意義なものであり、臨床におけるこれらの薬物の併用治療に関して重要な情報を供与するものとして評価されるものである。以上より、本論文が質量ともに博士論文に値するものと判定する。